

Aus der Frauenklinik und -poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Georg Hörmann

DIE DOPPELSEITIGE DAUERPERFUSION
DER MENSCHLICHEN PLAZENTA IN VITRO
UND IHRE STÖRMÖGLICHKEITEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Helmut Kirchner

aus Berlin

1972

Aus der Frauenklinik und -poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Georg HÖRMANN

Die doppelseitige Dauerperfusion
der menschlichen Plazenta in vitro
und ihre Störmöglichkeiten

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helmut Kirchner
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Horst Lemtis

Korreferent: Professor Dr. med. Gerhard Martius

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche

Promoviert am: 18. Dezember 1972



I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	Seite
I. EINFÜHRUNG	4
II. BESPRECHUNG DER LITERATUR	5
III. PROBLEMSTELLUNG	17
IV. METHODIK	18
A. Beschreibung der verwendeten Geräte	18
B. Versuchsanordnung	20
1. Der mütterliche Kreislauf	20
2. Der fetale Kreislauf	22
3. Das Warmwassersystem	23
4. Erweiterung der Versuchsanordnung für Experimente mit Evans Blue	24
C. Vorbereitung der Perfusionsanlage	25
D. Vorbehandlung und Einlegen der Plazenta in die Kapsel	25
E. Drucke und Fördermengen	26
F. Methodik der Versuche mit Evans Blue	27
V. UNTERSUCHUNGSMATERIAL	28
VI. STÖRMÖGLICHKEITEN UND MÄNGEL DER VERSUCHSAN- ORDNUNG	29
VII. DISKUSSION DER VERSUCHSBEDINGUNGEN	31
VIII. DISKUSSION DER STÖRMÖGLICHKEITEN UND MÄNGEL DER VERSUCHSANORDNUNG	38
IX. ERGEBNISSE DER VERSUCHE MIT EVANS BLUE	43
X. DISKUSSION DER VERSUCHSERGEBNISSE MIT EVANS BLUE	49
XI. ÜBER DIE ANWENDBARKEIT DER EXPERIMENTE MIT EVANS BLUE ALS TEST	52
XII. DAS ÜBERLEBEN DER ISOLIERTEN MENSCHLICHEN PLAZENTA	54
XIII. SCHLUSSBETRACHTUNG ZU DER VON UNS AUFGEBAUTEN UND GETESTETEN VERSUCHSANLAGE	55
XIV. ZUSAMMENFASSUNG	56
XV. LITERATURVERZEICHNIS	58

I. E I N F Ü H R U N G

Um den Mechanismus der Plazenta-Passage körpereigener und körperfremder Substanzen durch In-vitro-Experimente klären zu können, ist eine Versuchsanordnung erforderlich, die es gestattet, die physiologischen Verhältnisse auf beiden Seiten der Plazentamembran künstlich nachzuahmen. Als Kernstück einer solchen Anlage wurde in den Jahren 1965 bis 1968 von LENTIS und GAGEL an der Frauenklinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Moabit in Anlehnung an das Modell von KRANTZ, PANOS und EVANS (1962) ein sogenannter künstlicher Uterus entwickelt, in dem spontan geborene oder durch Kaiserschnitt gewonnene menschliche Mutterkuchen perfundiert werden können. Infolge der seinerzeit nur geringen finanziellen Mittel konnten der künstliche fetale und maternale Kreislauf nur aus sehr einfachen Bauelementen erstellt werden. Somit war auch die Überprüfung der Leistungsfähigkeit des "künstlichen Uterus" nur beschränkt möglich.

II. B E S P R E C H U N G D E R L I T E R A T U R

Die extrakorporale Perfusion isolierter Organe bietet die günstigsten Bedingungen für ein intensives Studium ihrer verschiedenen Funktionen. Die menschliche Plazenta scheint für derartige Experimente besonders geeignet zu sein. In der Vergangenheit sind zahlreiche Versuche unternommen worden, den Mutterkuchen mit einem künstlichen Kreislauf nach der Geburt am Leben zu erhalten (SCHMITT 1922, KÜSTNER und SIEDENTOPF 1929a, 1929b u. 1930, CHESLEY 1949 u. 1951, NYBERG und WESTIN 1957 u. 1958, PAGE 1960). Die meisten Versuchsanordnungen zur Durchströmung von Nachgeburten beschränken sich auf die Perfusion des fetalen plazentaren Gefäßapparates. Die erste Anlage zur Plazentadurchströmung, bei der physiologische Verhältnisse nachgeahmt wurden, beschrieben KÜSTNER und SIEDENTOPF.

Unter den neueren Perfusionsapparaturen war die von GOERKE und PAGE (1961) die erste, bei der eine gleichzeitige Durchströmung beider plazentarer Kreislaufsysteme möglich war. Allerdings schien diese Anlage in erster Linie auf die Erhaltung konstanter Temperaturen und weniger auf die exakte Nachahmung der anderen physiologischen Verhältnisse, wie Druck und Minutenvolumen, ausgerichtet zu sein. Überdies glaubten die Autoren, durch die in die Basalplatte eingestochenen Kunststoffkanülen fetale Kapillaren verletzt zu haben.

Seit 1959 beschäftigen sich PANIGEL und Mitarbeiter mit Plazentaperfusionen. Bei den ersten Experimenten wurden Nabelschnurgefäße perfundiert (PANIGEL 1959a, 1959b, PANIGEL u. MAYER 1959d). Die Versuchsanordnung enthielt eine Sigmamotorpumpe, die eine pulsierende Durchströmung der Umbilikalarterien gestattete. Der Druck wurde an einem Quecksilbermanometer abgelesen und über einen Trommelkymographen fortlaufend registriert. Das Minutenvolumen wurde durch Messen der Flüssigkeit, die aus der perfundierten Arterie abfloß, ermittelt. Es zeigte sich, daß das durch die Nabelschnurarterie geförderte STROM-Zeit-Volumen von der Durchströmungsrichtung unabhängig ist (PANIGEL 1959a). Die Kontraktionen

der Nabelschnur nach Injektion vasoaktiver Pharmaka (Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin) waren bei Serotonin am ausgeprägtesten. Die Umbilikalarterien reagierten deutlicher als die Nabelschnurvene (PANIGEL 1959b sowie PANIGEL u. MAYER 1959d). Eine Verminderung der Sauerstoffzufuhr und eine Zunahme des Kohlendioxidgehaltes der Perfusionsflüssigkeit führten zur Vasokonstriktion aller Nabelschnurgefäße; es konnte sogar ein Arterienverschluß ausgelöst werden (PANIGEL 1959b u. 1963c sowie PANIGEL u. MAYER 1959d). Die Plazentastrukturen schienen einen geringen Sauerstoffgehalt sehr gut zu tolerieren, und zwar besser als die Mehrzahl der fetalen Organe und weit besser als die Organe des erwachsenen Menschen. - Die beiden placentaren Kreisläufe erwiesen sich als voneinander unabhängig (PANIGEL 1959c).

In der Versuchsanordnung zur Durchströmung ganzer Mutterkuchen wurde der fetale Kreislauf über die kanülierten Umbilikalgefäße perfundiert (PANIGEL 1962). Den mütterlichen Kreislauf ersetzte eine Plazentabadflüssigkeit. Auch mit dieser neuen Anlage wurde die Reaktion der Arterien und Venen auf die Injektion gefäßaktiver Pharmaka untersucht. Bei Experimenten mit Indischer Tinte schien sich der Verdacht auf das Vorhandensein arterio-venöser Anastomosen im fetalen placentaren Gefäßsystem zu bestätigen.

Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie wurde untersucht, ob der jeweils für ein Experiment verwendete Mutterkuchen noch "am Leben" war. Das Endothel erschien nach der Perfusion unverändert. Das synzytiale Zytoplasma zeigte wolkige Strukturen (PANIGEL 1963a u. b, 1964a u. b).

In jüngerer Zeit (PANIGEL u. Mitarb. 1967a-c, 1968a u. b, 1970 sowie PANIGEL u. PASCAUD 1968d) wurden isolierte Koryledonon durchströmt. Die Perfusion des intervillösen Kapillarsystems erfolgte über die kanülierten, angeblich meist zentral gelegenen (PANIGEL u. BRUN 1968c sowie PANIGEL u. PASCAUD 1968) Utero-Plazentararterien. Die Darstellung des mütterlichen Kreislaufs mit Röntgenkontrastmitteln zeigte, daß die Durchströmungsflüssigkeit, den Vorstellungen der Arbeitsgruppen um RAMSEY und BORELL entsprechend, in das in-

tervillöse Kapillarsystem eindrang (PANIGEL u. Mitarb. 1967a u. b, 1968b, PANIGEL u. BRUN 1968c sowie PANIGEL u. PASCAUD 1968d). Es wurden außerdem die Reaktionen auf vasoaktive Pharmaka untersucht. Interessanterweise war die Konzentration des Choriongonadotropin in der materalen Perfusionsflüssigkeit verhältnismäßig hoch, während im fetalen Gefäßsystem immer nur ein niedriger HCG-Spiegel registriert wurde (PANIGEL 1968a).

Ein künstlicher Uterus, der die Durchströmung des intervillösen Kapillarsystems mit Hilfe von 103 Plastikkanülen, die durch die Basalplatte in den Mutterkuchen eingeführt wurden, gestattete, konstruierten KRANTZ und Mitarbeiter in den Jahren 1959-1962. Erstmals erreichte man eine vollständige Trennung beider plazentarer Kreislaufsysteme, indem die intakten Eihäute der Nachgeburt mittels eines Gummiringes zwischen Ober- und Unterteil der runden Kapsel eingeklemmt wurden. Die Perfusionsflüssigkeit gelangte mit Hilfe einer Pumpe aus einem Vorratsgefäß in das mütterliche Zwischenzottenspaltsystem. Ein Plattenoxygenator belud die aus den Venen abfließende Durchströmungsflüssigkeit vor ihrer Rückkehr in das Vorratsgefäß mit Sauerstoff. Eine Oxygenierung des Blutes im fetalen Kreislauf erübrigte sich, da der Sauerstoffbedarf des Feten auch in vivo diaplazentar gedeckt wird. Die Perfusion des fetalen Gefäßsystems erfolgte auch hier über die kanülierten Nabelschnurgefäße. Als Durchströmungsflüssigkeit diente heparinisiertes Blut mit einem den physiologischen Verhältnissen angepaßten Elektrolytzusatz. Einen intrakapsulären ("intraamniotischen") Druck erreichte man durch Füllung eines auf die Kapsel aufgesetzten Doppelzylinders. Die Vorratsgefäße wurden mit warmem Wasser beheizt. 80 % des intervillösen Kapillarsystems konnten erfolgreich perfundiert werden. Es zeigte sich eine gleichmäßige Durchströmung der fetalen Villi. Die Autoren untersuchten zunächst das Verhalten verschiedener Farbstoffe. Während Indische Tinte die Plazentaschranke nicht passierte, erwiesen sich andere Farbstoffe (genauere Angaben fehlen) als plazentagängig. Wurden Kreatinin und Harnsäure dem fetalen System hinzugefügt, so kam es innerhalb von 90-120 min zu gleichen Konzentrationen in den beiden plazentaren Kreisläufen. Hingegen näherten

sich die Werte einander nur, ohne daß ein Konzentrationsausgleich stattfand, wenn man beide Substanzen auf der mütterlichen Seite injizierte. Glyzin trat sofort aus dem mütterlichen System ins fetale über. Auch Glukose erschien schnell im fetalen Kreislauf. Ein Konzentrationsausgleich erfolgte in kürzerer Zeit als bei der Gabe von Harnsäure oder Kreatinin. Versuche mit Bakteriophagen zeigten, daß beide Kreisläufe des Mutterkuchens streng voneinander getrennt sind. In das fetale System eingebrachte Phagen fanden sich in keinem Falle in der mütterlichen Perfusionsflüssigkeit wieder.

In einer späteren Arbeit untersuchten HENSLEIGH und KRANTZ (1966) die Plazentapassage von Ascorbinsäure mit derselben Uteruskapsel. Ascorbinsäure passierte die Plazentaschranke im Experiment nicht nur bis zum Konzentrationsausgleich zwischen dem mütterlichen und dem fetalen Kreislauf, sondern es wurde ein feto-materner Konzentrationsgradient, ähnlich dem in vivo, erreicht. Oxytozin und Papaverin hemmten die Plazentapassage von Ascorbinsäure.

Ähnliche Versuche führten HOWARD und KRANTZ (1967) durch, und zwar mit der 1962 beschriebenen Anlage. Der Gipfel des Konzentrationsanstiegs von Glukose im fetalen System wurde zwischen der 15. und 30. min nach der Injektion erreicht. Diese Werte entsprechen den in vivo gefundenen. Die Konzentration an Glukose im Feten blieb niedriger als die der Mutter. Sowohl Oxytozin als auch Papaverin beeinflussten die Plazenta-Permeabilität für Glukose; sie wurde nach Gabe jedes der beiden Pharmaka herabgesetzt, die Wirkung des Papaverins war jedoch nicht so stark wie die des Oxytozins.

Die Lebensfähigkeit der in vitro perfundierten menschlichen Plazenta bewiesen KRANTZ und Mitarbeiter (1971) durch Messungen des Glukoseverbrauchs und des Adenosintriphosphats (ATP). Der ATP-Spiegel im Gewebe betrug während des Experiments 95 % des Ausgangswertes. Er lag damit höher als der des durch Inkubation am Leben erhaltenen Plazentagewebes. Der ATP-Gehalt der Erythrozyten war von der ATP-Konzentration des Gewebes abhängig. Während einer dreistündigen Durchströmung wurden 32 % der Glukose zu Kohlendioxyd und Wasser

verbrannt. Der Glukoseverbrauch stieg zunächst an und blieb dann während des Versuchs konstant.

An der Universität von Tohoku in Sendai (Japan) führten YAMAGUCHI und KIMURA (1969) experimentelle Studien zur Plazenta-Permeabilität mit Hilfe der KRANTZschen Kapsel und in vivo nach Injektion von Phenolsulfonphtalein in den Feten durch. Ihre in vitro erhaltenen Werte verglichen sie mit der Exkretionsrate im Urin der Schwangeren. Außerdem wurde die Amnionflüssigkeit sowie das homogenisierte Plazentagewebe auf den Phenolrotgehalt hin untersucht. Die Exkretionsrate erreichte nach 3 Stunden ihren Gipfel und fiel dann wieder ab. Die mit der KRANTZschen Apparatur in vitro erhaltenen Ergebnisse glichen den in vivo gewonnenen.

Bei der Perfusion der menschlichen Plazenta in einem der KRANTZschen Apparatur ähnlichen Durchströmungsmodell fanden NESBITT und Mitarbeiter (1970) das Maximum des Glukosetransportes vom mütterlichen ins fetale System 40-60 min nach Zugabe der Glukose zum mütterlichen Kreislauf.

Auch CÉDARD und Mitarbeiter führten Perfusionen der menschlichen Plazenta in vitro durch, und zwar um Aufschluß über den Hormonstoffwechsel des Mutterkuchens zu erhalten (1961, 1962a und b, 1963). Es wurde eine Mischung aus Ringer-Lösung, Glukose und Zitratblut durch den fetalen Kreislauf gepumpt. In späteren Versuchen (VARANGOT u. Mitarb. 1965) wurde der Perfusionsflüssigkeit Papaverin hinzugesetzt. Die Versuchsdauer betrug 4-5 Stunden. Die Oestrogene, besonders Oestriol, nahmen während des Experiments zu, exogen zugeführte Oestrogene wurden in den Stoffwechsel einbezogen. Es zeigte sich, daß die Plazenta Androgene zu aromatisieren vermag. Die Biosynthese des Oestriols einerseits, und die des Oestrone und des Oestradiols andererseits, erfolgen auf den üblichen Wegen des Intermediärstoffwechsels. Die Choriongonadotropine scheinen einen stimulierenden Effekt auf die Aromatisation zu besitzen.

Um das intervillöse Kapillarsystem optimal zu durchströmen, legten SOUTHERN und Mitarbeiter (1966) die Plazenten in eine

Kammer mit kleinen Röhren. Den Fruchtwasserdruck imitierte in dieser Versuchsanordnung eine proteinfreie Elektrolytlösung. Während der Perfusion wurde die Diamin-Oxydase-Aktivität der beiden plazentaren Kreisläufe mit Hilfe einer proteinfreien Elektrolytlösung gemessen. Es zeigte sich, daß der perfundierte menschliche Mutterkuchen Diamin-Oxydase erzeugen kann.

Eine weitere Versuchsanordnung zur doppelseitigen Durchströmung des menschlichen Mutterkuchens erstellte BRAUCH (1969). Das Prinzip der Perfusion der mütterlichen Strombahnen beruhte darauf, daß die Utero-Plazentararterien durch künstliche Gefäße ersetzt wurden. Der Autor verwendete Kunststoffkatheter, die er durch die Basalplatte des jeweiligen Mutterkuchens etwa 1-1,5 cm tief in das intervillöse Kapillarsystem einführte. Das mütterliche Zwischenzottenspaltsystem wurde aus einem temperierten Vorratsgefäß mit einem hydrostatischen Druckgefälle von 77 mm Hg über einen Impulsgeber mit 60 Schlägen/min perfundiert. Der venöse Abfluß erfolgte über die Utero-Plazentarvenen. Der fetale Kreislauf erhielt die Perfusionslösung, und zwar ebenfalls Krebs-Ringer-Lösung, die mit Carbogen begast worden war, über die Nabelschnurgefäße. Mit Hilfe der Kollidon Clearance (MEHNERT u. Mitarb. 1961) wurde der Glukosestoffwechsel zwischen Mutter und Fet untersucht (BRAUCH 1969, BRAUCH u. Mitarb. 1971). Nach den Angaben der Autoren zeigte die Glukoseresorption aus dem intervillösen Kapillarsystem Eigenschaften "erleichterter Diffusion" (WIDDAS 1952). Die Michaeliskonstante (Transportkonstante) dieses Transportvorganges betrug aufgrund der erhaltenen Ergebnisse weniger als 50 mg%, bei einer maximalen Transportgeschwindigkeit ($V_{\max}$) von etwa 1,5 g Glukose/Stunde. Diese Glukosemenge wäre ausreichend, um den fetalen Grundumsatz zu decken. Es würden jedoch weniger als 30 % der aus dem Zwischenzottenspaltsystem resorbierten Glukose in das fetale Gefäßsystem transportiert. Mit großer Wahrscheinlichkeit wird ein Teil der im Plazentagewebe "hängengebliebener" Glukose in den Eigenstoffwechsel der Plazenta einbezogen. Es erscheint den Autoren damit zweifelhaft, ob diese Beobachtungen den Verhältnissen in vivo entsprechen.

KLINGE und Mitarbeiter (1966) durchströmten den fetalen Kreislauf der Plazenta, um die arteriellen Druckänderungen bei Injektion verschiedener vasoaktiver Pharmaka zu untersuchen. Bei diesen Experimenten wurden jedoch nicht die Umbilikalarterien, sondern größere fetale Arterien distal der interarteriellen Anastomosen kanüliert. Die Perfusion erfolgte mittels einer Pumpe aus einem temperierten Reservoir mit einer Vorrichtung zur Oxygenierung. Der Druck wurde mit einem Quecksilbermanometer gemessen. Während der Durchströmung waren die Nabelschnurarterien verschlossen, um ein Eindringen von Luft in die Plazenta zu vermeiden. Als wirksamster Vasokonstriktor erwies sich Angiotensin. Die Wirkung von Serotonin und Histamin ließ sich durch andere Pharmaka (Pethidin, Phenylbutazon) hemmen, während der Effekt von Angiotensin durch Pethidin verstärkt wurde. Pethidin vermochte den Perfusionsdruck sogar noch intensiver zu steigern als Morphin.

KRAUER (1968) erstellte ebenfalls eine Apparatur zur Perfusion des fetalen Kreislaufs in vitro. Es wurde für diese Anlage eine Membran-Pumpe entwickelt, die eine rhythmische Durchströmung der Plazenta ermöglichte. Die Perfusionsflüssigkeit gelangte aus einem Vorratsbehälter, der mit einer Vorrichtung zur Oxygenierung versehen war, in den arteriellen Zuflußschlauch. Ein Flowmeter gestattete die Messung des Strom-Zeit-Volumens; der Druck wurde manometrisch bestimmt. Die Funktionstüchtigkeit der Versuchsanordnung testete der Autor mit vasoaktiven Pharmaka (Adrenalin, Serotonin). Es ließ sich eine Abhängigkeit der arteriellen Drucksteigerungen von der Dosis nachweisen. Durch röntgenologische Darstellungen konnte die Ausdehnung der perfundierten Mutterkuchenanteile bestimmt werden. Eliminationskurven des Inulin und der p-amino-Hippursäure ließen Rückschlüsse auf die Funktionstüchtigkeit der Plazentamembran während des Versuchs zu.

Eine Perfusionsanlage zur Untersuchung des imitierten Plazentakreislaufs in vitro, die zugleich Aussagen über den Fruchtwasserstoffwechsel erlauben sollte, wurde von GÜNTHER (1968) beschrieben. Ergebnisse wurden nicht veröffentlicht, da der Autor seine Experimente infolge unüberwindlicher technischer Schwierigkeiten abbrechen mußte (pers. Mitteilung 1971).

Seit 1951 beschäftigt sich LENTIS mit der Perfusion menschlicher Mutterkuchen. Er entwickelte einen Plazenta-Spülapparat (LENTIS 1952 u. 1955), der später vollautomatisiert werden konnte und eine beliebig lange Durchströmung des fetalen placentaren Gefäßsystems erlaubte. Nach Ausbau und Verbindung dieser Anlage mit einem "künstlichen Uterus" (LENTIS 1966 u. BANNIZA VON BAZAN 1969) konnte durch röntgenkinematographische Studien die Existenz präformierter, gerichteter Zirkulationsbahnen im intervillösen kapillären System nachgewiesen werden, die als Teile kleinerer und größerer sphärischer Funktionseinheiten aufzufassen sind. Die von HÖRMANN (1951, 1953 u. 1959) nach langjährigen Untersuchungen postulierte kapilläre Natur des mütterlichen Plazentakreislaufs konnte damit auch röntgenologisch wahrscheinlich gemacht werden. Bei den Untersuchungen von LENTIS wurde die Plazenta erstmals anatomisch richtig gelagert.

In den Jahren 1965-1969 wurde von LENTIS und GAGEL ein "künstlicher Uterus" nach dem Vorbild von KRANTZ und Mitarbeitern (1959 u. 1962) konstruiert und verbessert, mit dem auch wir unsere Experimente durchführten. Ebenfalls in dieser Uteruskapsel wurde der Mutterkuchen auf einer gleichmäßig gekrümmten Siebplatte anatomisch richtig gelagert. Bei früheren Versuchen lag die Plazenta auf einem Nylonnetz. Während KRANTZ zur Durchströmung des intervillösen Kapillarsystems Plastikkanülen verwendete, die beim Auflegen der Nachgeburt durch Abknicken eine Punktion eventuell verhindern konnten, statteten LENTIS und GAGEL ihre Kapsel mit Metallkanülen aus. Die Einstichtiefe der Kanülen in das Zwischenzottenspaltsystem wurde von 0,4 cm (KRANTZ 1962) auf die optimale Tiefe von 0,5 cm erhöht. Ein neuartiger Verschuß ermöglichte im Gegensatz zum KRANTZschen Modell ein schnelles Öffnen und Schließen der Uteruskapsel. Der intrakapsuläre Druck wurde durch ein Steigrohr erzeugt. Doppelte Wandungen erlaubten eine Temperierung des Kapselinnenraumes mit warmem Wasser.

An der Universität von Amsterdam entwickelte DROGENDIJK (1971) ein Modell, das experimentelle Studien des utero-placentaren Blutflusses erlaubte. Das intervillöse Kapillarsystem der Plazenta und das Myometrium der Uteruswand wurden

durch zwei wassergefüllte Kammern mit einer gemeinsamen Trennwand imitiert. Die "utero-plazentaren Blutgefäße" verliefen im "Myometrium" und mündeten durch Öffnungen in der Trennwand in die "Plazenta". Während das Plastikmaterial der "Arterien" relativ widerstandsfähig gegen Druckerhöhungen im umgebenden Medium (Wasser) war, wurde der Widerstand der "Venen" durch eine Verteilerdose aus Gummi, die sich im "Myometrium" befand, vermindert. Den Blutdruck stellte der Autor hydrostatisch mit Steigrohren ein. Auch auf die beiden wassergefüllten Kammern konnte ein variabler hydrostatischer Druck ausgeübt werden. Eine Ballonpumpe gestattete einen zusätzlichen Druck auf das "Myometrium" als Imitation von Uteruskontraktionen. Der arterielle Zustrom wurde mittels einer elektrischen Pumpe aus einem Reservoir gespeist. Ein (reduzierter) venöser Rückfluß aus dem mütterlichen Zwischenspaltenspaltsystem scheint aufgrund der Ergebnisse mit dieser Versuchsanordnung solange garantiert zu sein, wie der arterielle Druck den sich als Kompressionskraft auf die Venen auswirkenden Druck des Myometriums übersteigt. Allerdings könnten in utero Kontraktionen durch weitere Faktoren, die bei diesem rein physikalischen Modell nicht berücksichtigt werden konnten, ausgelöst werden und zu einem Sistieren des Blutflusses führen.

Die Blutströmung im intervillösen Kapillarsystem wurde von BRAME und Mitarbeitern (1969) an einem Modell, bei dem die Autoren als Imitation des fetalen Kotyledons Moos verwendeten, das in einer Kunststoffkammer durchströmt wurde, untersucht. Bei vorsichtiger Interpretation der Resultate kommen die Autoren zu dem Schluß, daß jeder Kotyledon eine unabhängige Strömungseinheit bildet. Bekanntlich sind schon mehrere andere Forscher (z. B. BUMM 1890 und SPANNER 1935) zu diesem Ergebnis gekommen.

Zwecks Untersuchung des Azetat- und Cholesterollowerstandes durchströmten TELEGDY und Mitarbeiter (1970) sowohl isolierte Plazenten bzw. Feten als auch fetoplazentare Einheiten nach therapeutischem Abort. Die Perfusion des fetal-plazentaren Gefäßsystems erfolgte über die Nabelschnurarterien. Um die Stoffwechselfunktionen aufrechtzuerhalten, wurde die

Nachgeburt während des Experiments in oxygeniertem Blut aufbewahrt. Mehr als 98 % des gesamten radioaktiv markierten Cholesterol konnten in der Leber und den Nebennieren des Feten nachgewiesen werden.

Mehrere Forschergruppen befaßten sich mit dem Hormonstoffwechsel der fetoplazentaren Einheit. - PION und Mitarbeiter (1965) konnten bei der Plazentaperfusion in situ mit radioaktiv markierten Substanzen zeigen, daß der Mutterkuchen im 4.-5. Schwangerschaftsmonat Progesteron zu bilden vermag. - Die Umwandlung des Dihydroprogesteron, das im fetalen Stoffwechsel von besonderer Bedeutung ist, in Progesteron wiesen PALMER und Mitarbeiter (1966) ebenfalls bei der In-situ-Perfusion von Mutterkuchen nach. - Markiertes Oestradiol führten HAYNES und Mitarbeiter (1964) fetoplazentaren Einheiten in situ durch die Nabelschnur zu. In der Plazenta fanden sie später nur einen geringen Teil der Substanz in gebundener Form vor. - Bei gleicher Methodik erzielten SCHWERS und Mitarbeiter (1965) ähnliche Ergebnisse. - Interessante Aufschlüsse über den Steroidmetabolismus erhielten in jüngster Zeit auch MANCUSO und Mitarbeiter (1968) sowie BENAGIANO und Mitarbeiter (1968) mittels der Perfusion von Feten.

Eine Anordnung, die es gestattet, bei Meerschweinchenplazenten in vivo den maternalen Kreislauf über die Aorta abdominalis, den fetalen über die Umbilikalarterien zu durchströmen, publizierten THOMSEN und Mitarbeiter (1966).

Perfusionsstudien an isolierten Schaf-Feten wurden von ALEXANDER und Mitarbeitern beschrieben. Sie durchströmten die Feten über die kanülierten Nabelschnurgefäße. Das Minutenvolumen wurde elektromagnetisch, der Druck mit einem Quecksilbermanometer registriert. Ein "Bubble-Oxygenator" sorgte für einen genügenden Sauerstoffgehalt der Perfusionsflüssigkeit (1964a und b, 1968). Nach 1-24 Stunden Perfusionsdauer ließen sich makroskopisch keine Veränderungen am Feten feststellen (NIXON 1964). Hinsichtlich des Kreislaufs, des Stoffwechsels und der Nierenfunktion verhielten sich die perfundierten Feten ebenso wie nicht durchströmte Tiere (ALEXANDER u. Mitarb. 1966). Nach länger dauernden Experi-

menten (6 Stunden) kam es zum langsamen Abfall des Blutdruckes, was letzten Endes zum Abbruch der Perfusion führte. Die Autoren weisen darauf hin (ALEXANDER und Mitarb. 1968), daß bei Langzeitversuchen die Infektionsgefahr nicht außer acht gelassen werden sollte. - Es wurde bei den Experimenten der Arbeitsgruppe um ALEXANDER und NIXON in erster Linie der Glukosestoffwechsel untersucht. Die Glukosekonzentration sank relativ schnell, während der Fruktosegehalt langsam abnahm. Die Kanülierung der fetalen Blase zeigte, daß der schnelle Glukoseabfall auf einem renalen Verlust beruhte (ALEXANDER u. Mitarb. 1964a, 1965, 1966 u. 1968 sowie NIXON 1966).

Eine interessante Versuchsanordnung zur Durchströmung von Schaf-Feten beschrieben DOPPMAN und Mitarbeiter (1970). Die Funktion der Plazenta ersetzte ein extrakorporaler Kreislauf mit einem Oxygenator und einer Vorrichtung zur Infusion von Nährlösungen. Der Fet befand sich in einem Bad mit synthetischer Amnionflüssigkeit. Die gesamte Anlage war transportabel. Perfundierte Schaf-Feten tolerieren hohe Dosen von Röntgenkontrastmitteln und sind deshalb für das Studium der fetalen Physiologie besonders geeignet, zumal sie eine bemerkenswerte Stoffwechselaktivität aufweisen. Der Vorteil dieser Versuchsanordnung besteht darin, daß man einzelne Parameter mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs isoliert verändern kann.

Eine Methode zur Untersuchung der Permeabilitätsverhältnisse der menschlichen Eihäute in vitro gaben HÜTER und BRUNNENGRÄBER (1969) an. Die Eihäute wurden als Austauschfläche senkrecht zwischen 2 zylindrische temperierte Plexiglasorganbäder gebracht. Je nach der Fragestellung wurden verschiedene Nährlösungen und auch Fruchtwasser verwendet. Am geeignetsten erwies sich Tyrodelösung. Mit Hilfe verschiedener Methoden konnte ein Überleben der Eihäute unter den Versuchsbedingungen nachgewiesen werden.

Ähnlich arbeiteten MOORE und Mitarbeiter (1970). Sie verwendeten die Eihäute geborener Plazenten als Trennmembran zwischen 2 Kammern. Es wurden die Permeabilitäten der Harnsäure und des Kreatinins untersucht. Die Autoren stellten fest,

daß beide Substanzen die Membran nach den Gesetzen der einfachen Diffusion passieren. Carrier-Systeme scheinen in den Eihäuten nicht zu existieren.

III. PROBLEMSTELLUNG

Durch Perfusionsexperimente an der menschlichen Plazenta in vitro kann das Wissen über die Plazentapassage körpereigener und körperfremder Substanzen, insbesondere über die Passage gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, deren Untersuchung in vivo nicht möglich ist, entscheidend erweitert werden. Vorbedingung für solche Experimente ist eine einwandfrei funktionierende Versuchsanlage, mit der physiologische Verhältnisse weitestgehend nachgeahmt werden können. Weiterhin muß man in der Lage sein, innerhalb kurzer Zeit festzustellen, ob die Stoffwechselmembranen der als Versuchsobjekt gewählten Plazenta intakt sind.

Es war zunächst unsere Aufgabe - auf den Ergebnissen von MCANTZ und Mitarbeitern sowie LENTES und GAGEL aufbauend - eine Versuchsanordnung zur doppelseitigen Dauerperfusion der menschlichen Plazenta in vitro zu erstellen. Unsere Anlage sollte mit anderen, aus dem Weltchrifttum bekannten Vorrichtungen zur Durchströmung des Mutterkuchens verglichen werden. Außerdem hatten wir die Fehlerquellen und Störungen einer solchen Versuchsanordnung zu besprechen. Schließlich versuchten wir, einen Test zu entwickeln, mit dem sich rasch prüfen läßt, ob der Mutterkuchen während der Geburt unverletzt geblieben ist.

IV. M E T H O D I K

A. Beschreibung der verwendeten Geräte

1. Uteruskapsel ("künstlicher Uterus"): Der "künstliche Uterus", eine runde Kapsel, besteht aus einem Unterteil und einem abnehmbaren Deckel. Beide Teile sind aus farblosem Plexiglas gefertigt und haben doppelte Wandungen. Die dadurch gebildeten Hohlräume sind mit Zu- und Ablaufstutzen für den Warmwasserdurchfluß versehen. Eine Bohrung im Kapseldeckel erlaubt Temperaturmessungen; weitere Öffnungen sind zur Entlüftung des Kapselinnenraumes sowie zum Aufsetzen eines Plexiglasrohres, durch dessen Füllung ein konstanter hydrostatischer Druck auf die eingelegte Plazenta einwirkt ("intraamniotischer Druck"), vorgesehen. Die größte Öffnung im Deckel der Uteruskapsel nimmt einen Gummistopfen mit 3 Bohrungen auf, in welche Glasröhrchen gesteckt sind. An diese werden während eines Experiments die kanülierten Nabelschnurgefäße mit Hilfe von Schläuchen angeschlossen. Im Boden des Unterteils sind 97 Bohrungen, durch die Spezialkanülen in den Innenraum des "künstlichen Uterus" ragen. Sie enden alle 0,5 cm oberhalb einer konvex gebogenen Siebplatte, auf der die Plazenta gelagert wird. Alle Metallkanülen stechen somit gleich tief in das intervillöse Kapillarsystem ein. Der Abfluß aus den maternalen Strombahnen erfolgt über die Utero-Plazentarvenen durch die zahlreichen Bohrungen der Siebplatte zum Boden der Kapsel, wo die Perfusionsflüssigkeit durch 2 dafür vorgesehene Öffnungen nach außen geleitet wird.
2. Saug-Druck-Pumpen: Das gewünschte Minutenvolumen wird in Abhängigkeit von der lichten Weite des verwendeten Schlauches gefördert. Schlauchpumpen bieten den Vorteil, daß die Perfusionsflüssigkeit nur mit dem Schlauch in Berührung kommt. Saug-Druck-Pumpen werden über ein Schneckengetriebe durch einen Repulsionsmotor, Leistung $1/4$ PS, angetrieben. Das Minutenvolumen kann durch Veränderung der Umdrehungszahl des Motors stufenlos geregelt werden.

3. Druckaufnehmer und Druckmesser: Der Druck wird in einem Plexiglasdom gemessen, und zwar durch die Stellungsänderung einer Membran. Als Bezugswert dient der atmosphärische Luftdruck, der durch das Anschlußkabel und den Stecker über 3 Polyäthylenschläuche mit einem Durchmesser von je 1 mm an die Rückseite der Meß-Membran gelangt. Der systolische, der diastolische und der Mitteldruck lassen sich am Druckmesser getrennt ablesen. Die Meßbereiche betragen 0-30 mm Hg, 0-90 mm Hg und 0-300 mm Hg.
4. Strömungsaufnehmer und Stromungsmesser: Mit den von uns benutzten Geräten kann nur die Strömung in elektrisch leitenden Flüssigkeiten (elektromagnetisch) erfaßt werden. Es wird der vektoriell gemittelte mittlere Geschwindigkeitsvektor gemessen. Dabei ist es ohne Bedeutung, ob die Strömung laminar oder turbulent ist. Der Strömungsaufnehmer hält den Strömungsquerschnitt konstant. Strömungsgeschwindigkeiten und Durchfluß sind einander proportional.
5. Mehrfachschreiber (Multi-Pen-Recorder): Es steht ein Kompensations-Linienschreiber mit 4 Kanälen zur Verfügung, mit dem 4 variable Meßgrößen gleichzeitig aufgezeichnet werden können. Die Meßvorgänge werden ohne Unterbrechung registriert, wobei die Verschiedenfarbigkeit der Kurven Übersichtlichkeit und Auswertung erleichtert. Die Auswahlmöglichkeiten zwischen verschiedenen Grundempfindlichkeiten (maximal 2,5 mV) erlauben die Darstellung selbst kleinster Veränderungen der Meßgrößen. Ein Markierwerk gestattet eine von der Aufzeichnung der Zeit getrennte Registrierung eines Ereignisses.
6. Oxygenatoren: Es werden Scheiben-oxygenatoren mit einer nutzbaren Scheibenfläche von je 150 cm^2 verwendet. Bei 50 Scheiben ergibt sich eine Oberfläche von insgesamt $0,75 \text{ m}^2$. Die Zahl der Umdrehungen ist stufenlos von 20-150 U/min regelbar. Das Füllvolumen beträgt 0,6 l.
7. Ultra-Thermostaten: Die Temperatur wird über ein Heiz-Relais geregelt. Der verwendete Thermostat besitzt eine

leistungsfähige Saug-Druck-Pumpe und eine metallene Aufheizschlange.

8. Universal-Oxymeter und Fotozelle: Das Universal-Oxymeter dient zur Fotometrie des Blutes. Die Messungen werden nach dem Transmissionsprinzip mittels eines Ohrrezeptors vorgenommen. Sie können über einen Abnehmer, jedoch auch direkt im strömenden Blut erfolgen. Neben der eigentlichen Oxymetrie können Farbstoffverdünnungskurven mit Blau- und Grünfarbstoffen geschrieben werden. Durch einen kontinuierlich regelbaren Brückenabgleich (Prinzip der Wheatstone'schen Brücke) läßt sich die elektronische Einheit des Geräts auf das jeweils im Experiment befindliche Blut, unabhängig von seinem Hämatokritgehalt, einstellen.

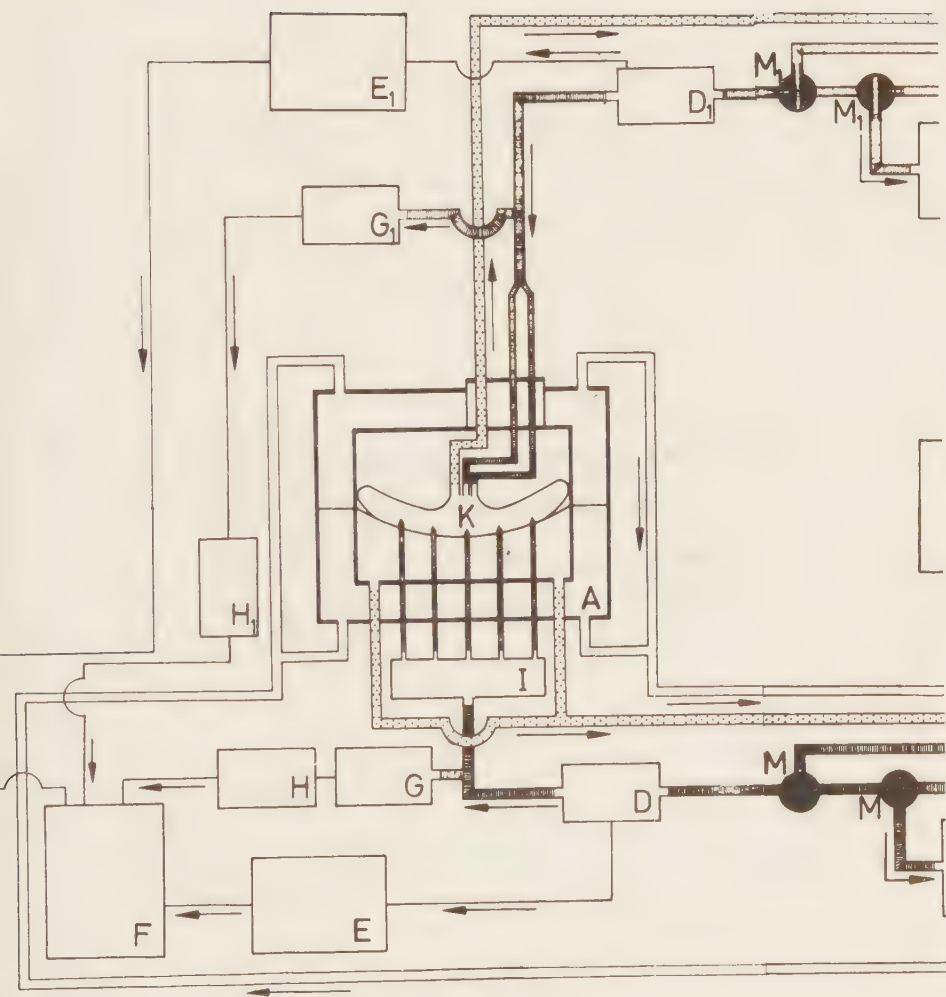
B. Versuchsanordnung

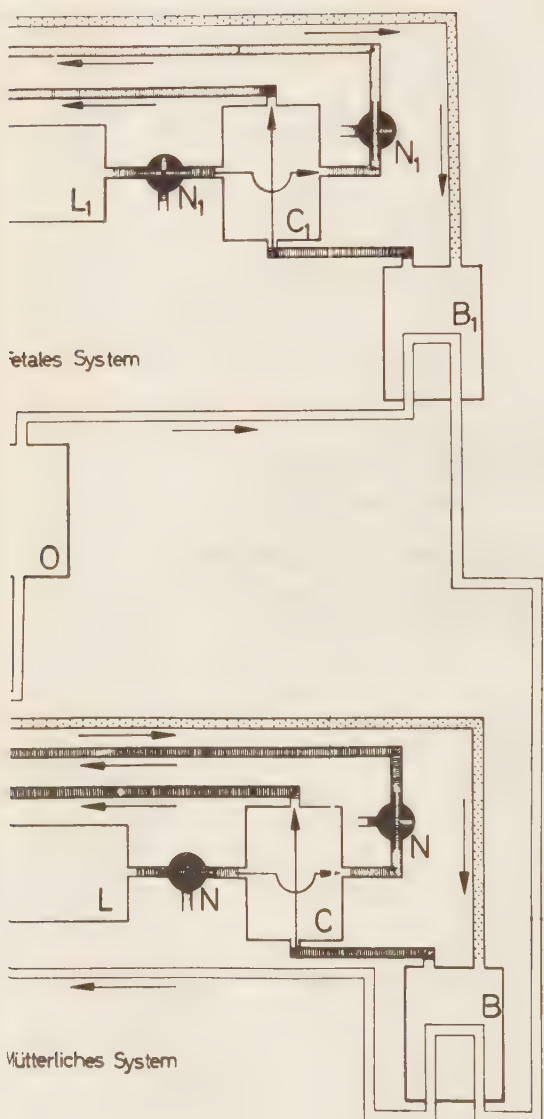
(s. Abb.1., S. 21)

In dem von GAGEL und LEMTIS (1969) nach dem Modell von KRANTZ und Mitarbeitern (1959 u. 1962) konstruierten "künstlichen Uterus" ist erstmals die anatomisch richtige Lagerung der Plazenta möglich, so daß die mütterliche Blutströmung in der Nachgeburt keine Störungen erfährt.

1. Der mütterliche Kreislauf

Aus einem Vorratsgefäß (B) wird die Perfusionsflüssigkeit durch eine Saug-Druck-Pumpe (C) über ein Schlauchsystem aus Silikonschläuchen in das mütterliche intervillöse Kapillarsystem der Plazenta gepumpt. Die Schläuche sind so kurz wie möglich gehalten, um den Temperaturverlust an die Umgebung auf ein Minimum zu beschränken. Das von der Saug-Druck-Pumpe geförderte Minutenvolumen wird mit einer Schlauchklemme, die die Förderleistung der Pumpe reguliert, auf die gewünschte Höhe gebracht und mit einem elektromagnetischen Strömungsaufnehmer (D) gemessen. Das Minutenvolumen kann vom Strömungsmesser (E) abgelesen werden. Dieser steht mit einem Multi-Pen-Recorder (F) in Verbindung, der eine fortlaufende Registrierung des Minutenvolumens ermöglicht. - Die Druckmessung erfolgt in einem Seitenarm des Schlauchsystems mit





ZEICHENERKLÄRUNG:



arterielles System



venöses System



Warmwassersystem

- A = Uteruskapsel
- B, B₁ = Vorratsgefäße
- C, C₁ = Saug-Druck-Pumpen
- D, D₁ = Strömungsaufnehmer
- E, E₁ = Strömungsmesser
- F = Multi-Pen-Recorder
- G, G₁ = Druckaufnehmer
- H, H₁ = Druckmesser
- I = Verteilerdose
- K = Plazenta
- L, L₁ = Scheibenoxygenatoren
- M, M₁ = Dreiweghähne
- N, N₁ = Lüftungshähne
- O = Ultra-Thermostat mit Saug-Druck-Pumpe

Abmessungen der Schlauchverbindungen:

Verbindung	mat. System	fet. System	Verbindung
B-C	50 cm	70 cm	B ₁ -C ₁
C-D	90 cm	90 cm	C ₁ -D ₁
D-G	30 cm	60 cm	D ₁ -G ₁
G-I	75 cm	150 cm	G ₁ -K
I-K	30 cm		
A-B	50 cm	70 cm	K-B ₁

einem Druckaufnehmer (G). Auch der Druck kann auf einem Druckmesser (H) abgelesen und mit dem Multi-Pen-Recorder permanent mitgeschrieben werden.

Die Perfusionsflüssigkeit dringt über eine Verteilerdose (I) durch 97 Spezialkanülen (Imitationen von Utero-Plazentararterien) im Boden der Uteruskapsel (A) in das mütterliche intervillöse Kapillarsystem der Plazenta (K) ein. Die materno-plazentar zirkulierende Flüssigkeit fließt durch die Utero-Plazentarvenen auf den Boden der Kapsel und wird über dafür vorgesehene Bohrungen durch ein Schlauchsystem in das Vorratsgefäß zurückgeleitet.

Für die Experimente mit Blut steht ein Plattenoxygenator (L) zur Verfügung, mit dem die Sauerstoff-Sättigung der Perfusionsflüssigkeit vorgenommen wird. Der Oxygenator ist dem Hauptkreislauf parallel geschaltet. Über zwei Dreiwegehähne (M) kann er wahlweise in Betrieb genommen werden. Da sich das Blut in einem Plattenoxygenator ausbreitet, ergibt sich die Notwendigkeit, die Perfusionsflüssigkeit durch eine zweite Pumpe (C) aus dem Oxygenator anzusaugen und in den Hauptkreislauf zurückzupumpen. Diese ist an denselben Motor angeschlossen wie die Pumpe des Hauptkreislaufs. Die Förderleistung beider Pumpen kann nur simultan verändert werden. Daraus resultiert, daß der Zustrom zum Oxygenator dem Abfluß entspricht. Ist der Oxygenator nicht in Betrieb, so wird über einen Hahn Luft angesaugt und diese über eine gleichartige Öffnung wieder aus dem Schlauch hinausbefördert.

2. Der fetale Kreislauf

Er ist bis zum Eintritt in die Uteruskapsel wie das vorstehend beschriebene mütterliche System aufgebaut. Der arterielle Zustrom in den fetalen plazentaren Gefäßapparat erfolgt über die kanülierten Nabelschnurarterien; die abfließende Perfusionsflüssigkeit wird über die kanülierte Nabelschnurvene in das Vorratsgefäß zurückgeleitet. Auch der fetale Teil der Anlage kann durch einen Plattenoxygenator für Durchströmungen mit Blut erweitert werden.

3. Das Warmwassersystem

Mit Hilfe des Warmwassersystems erhalten die Perfusionsflüssigkeiten und der Innenraum der Uteruskapsel eine Temperatur von $+37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. (Die physiologische Schwankungsbreite beträgt $+36,4^{\circ}\text{C}$ bis $+37,4^{\circ}\text{C}$.) - Die Temperatur wird elektromechanisch gemessen. Mit einem Fühler, der durch die im Deckel vorgesehene Bohrung in die Kapsel ragt, wird die Temperatur im Innenraum bestimmt; weitere Temperaturfühler in den Vorratsgefäßen geben den Warmegrad der Perfusionsflüssigkeit an.

Beide Vorratsgefäße besitzen Heizschlangen. Diese werden ebenso wie der Hohlraum der Uteruskapsel mit warmem Wasser beschickt. Die 3 Geräte sind in einem Kreislauf mit einem Ultra-Thermostaten (0) hintereinandergeschaltet.

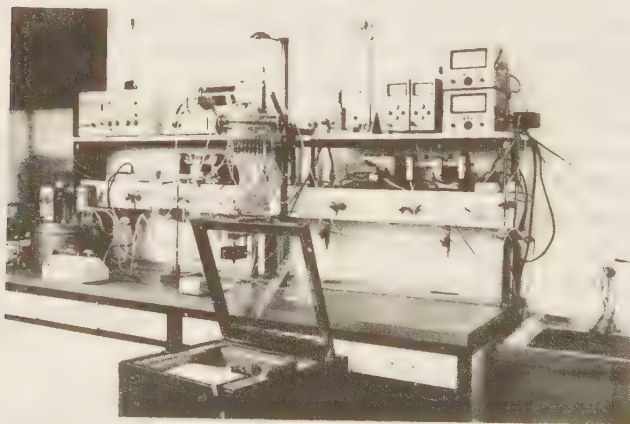


Abb.2. Gesamtanlage zur extrakorporalen doppel-seitigen Dauerperfusion geborener menschlicher Plazenten in vitro. - In der Mitte die Uteruskapsel, auf dem Regal von links nach rechts: ein Oxymeter, ein Plattenoxygenator, ein Druckeichgerät, zwei Druckmesser, zwei Strömungsmesser; darunter: zwei Saug-Druck-Pumpen; auf dem Labortisch von links nach rechts: ein Ultra-Thermostat, eine Infusionsapparatur, eine Stativstange mit den beiden Vorratsgefäßen; im Vordergrund ein Multi-Pen-Recorder.

4. Erweiterung der Versuchsanordnung

für Experimente mit Evans Blue

(s. Abb.3.)

Das im venösen Schenkel eines der beiden plazentaren Kreislaufsysteme anflutende Evans Blue wird durch eine am Schlauch befestigte Fotozelle registriert. Die Änderung der Extinktion läßt sich auf der Skala eines Universal-Oxymeters ablesen. Gleichzeitig wird sie auf dem parallel geschalteten Multi-Pen-Recorder mitgeschrieben.

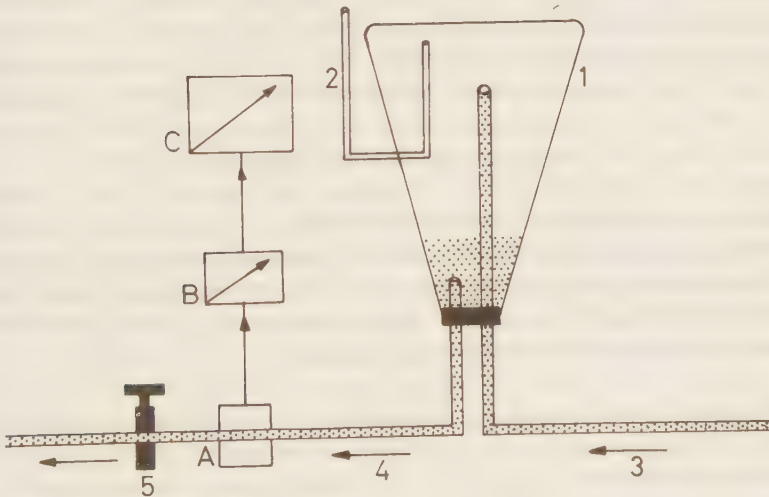


Abb.3. Entlüftungssystem des venösen Abflusses aus der Uteruskapsel (maternes System). - A = Ohreinheit; B = Atlas-Universal-Oxymeter; C = Multi-Pen-Recorder; 1 = Erlenmeyer-Kolben; 2 = U-Rohr zur Entlüftung; 3 = Zufluß von der Uteruskapsel (maternes System); 4 = Abfluß durch die Ohreinheit (Fotozelle); 5 = Schlauchklemme.

Um einen gleichmäßigen, luftblasenfreien Flüssigkeitsstrom im venösen Schenkel des maternen Teils der Uteruskapsel zu erreichen, ist ein Entlüftungssystem erforderlich. Der genannte venöse Abfluß wird in einem umgewendeten Erlenmeyer-Kolben geleitet. Die mit der Durchströmungsflüssigkeit ein-

tretenden Luftblasen entweichen durch den an der Seite des Glaskolbens angebrachten Entlüftungsschlauch. Mit einer Klemme wird der Abfluß aus dem Erlmeyer-Kolben gestaut, bis sich ein nahezu konstanter Flüssigkeitsspiegel innerhalb des Glasgefäßes eingestellt hat. Die abfließende Perfusionsflüssigkeit ist somit luftblasenfrei. Die Fotozelle muß zwischen Glaskolben und Schlauchklemme eingebaut werden.

C. Vorbereitung der Perfusionsanlage

Unmittelbar vor Versuchsbeginn werden die im Wärmeschrank bei $+37^{\circ}\text{C}$ aufbewahrten Vorratsgefäße an die Anlage angeschlossen und mit Durchströmungsflüssigkeit gefüllt. - Wir verwenden für jedes System eine Mischung aus Blut, Periston und physiologischer Kochsalzlösung (250 ml Blut der Blutgruppe 0, 250 ml Periston und 1500 ml 0,9%iger Kochsalzlösung). Die Blutkonserven enthalten den allgemein üblichen Zitratzusatz. Heparinisiertes Blut kann aus organisatorischen Gründen nicht als Perfusionsflüssigkeit dienen, da es nur eine Haltbarkeit von maximal 12 Stunden hat. - Eine Durchströmung mit reinem Blut erschien uns für die Experimente mit Evans Blue als nicht notwendig, da es nur auf die Trägerfunktion der Albuminfraktion des Blutplasmas sowie auf einen genügend hohen onkotischen Druck zur Vermeidung von Quellungen des Plazentagewebes ankommt.

Es werden beide Systeme luftblasenfrei gefüllt, die Druckmesser eingeschaltet, die Nullpunkte der Geräte justiert sowie das Flowmeter und der Multi-Pen-Recorder angestellt.

Physiologische Temperaturverhältnisse sind in der gesamten Anlage bereits vor Beginn eines Experiments erreicht, da das Warmwassersystem zuvor aufgeheizt worden ist und während der gesamten Versuchsdauer in Betrieb bleibt.

D. Vorbehandlung und Einlegen der Plazenta in die Kapsel

Der für ein Experiment vorgesehene Mutterkuchen wird sofort nach der Geburt auf Vollständigkeit untersucht und in eine Schale mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung ge-

legt. Im Anschluß daran werden insgesamt 50 ml einer Heparin-Kochsalzlösung (5 ml Thrombophob auf 45 ml 0,9%ige Kochsalzlösung) nacheinander in die Umbilikalarterien und in die Nabelschnurvene injiziert. Diese Injektion kann ohne Kanüle erfolgen; der konische Ansatz einer Rekordspritze mit 50 ml Volumeninhalt läßt sich direkt in die Nabelschnurgefäße einführen. Die Nabelschnur wird auf eine Länge von 4-6 cm gekürzt. Darauf folgt das Einbinden der Glaskanülen in die Umbilikalarterien nach der von LEMTIS (1952 u. 1955) beschriebenen Technik. Um die Durchgängigkeit des fetalen Gefäßsystems zu prüfen, wird eine weitere Injektion von physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen. Schließlich werden die Plazenta in die Uteruskapsel gelegt, die Eihäute über den Rand des Unterteils der Kapsel ausgebreitet, der fetale Kreislauf an die Perfusionsapparatur angeschlossen und die Pumpen beider Kreislaufsysteme eingeschaltet.

E. Drucke und Fördermengen

Der zu Versuchsbeginn im mütterlichen Plazentakreislauf eingestellte Druck schwankt zwischen 80 und 90 mm Hg; er bleibt während der gesamten Dauer eines Experiments konstant. Das Minutenvolumen im mütterlichen System liegt bei 450 ml/min. - Der fetale arterielle Druck beträgt 100 mm Hg bei einem Stromzeitvolumen von 91 ml/min. Nach GAUER (1960) gilt für die Strömung von Flüssigkeiten in Rohren die Beziehung $I = p / W$ (I = Stromzeitvolumen, p = Druck, W = Widerstand) analog dem Ohmschen Gesetz (s. hierzu auch BANNIZA VON BAZAN 1969). Nach dem Gesetz von Poiseuille ist in engen Rohren die Strömung in hohem Maße vom Gefäßkaliber abhängig. Hieraus ergibt sich für unsere Versuchsanordnung, daß Änderungen des Drucks auch zum Wechsel der Durchströmungsrate und Volumenänderungen zu Druckschwankungen führen müssen. Da der Durchmesser der Nabelschnurarterienkanülen konstant ist, werden beide Größen stets gleichzeitig verändert. Wir erhielten bei einem Minutenvolumen von 60 ml/min im Leerversuch Drucke von 5 bis 8 mm Hg. Deshalb sind die bei wesentlich niedrigeren Stromzeitvolumina auftretenden höheren Druckwerte während der Experimente mit eingelegter Plazenta vom Widerstand im Kapillarstromgebiet des fetalen Gefäßappa-

rates abhängig. Die Druckhöhe im materalen Gefäßsystem wird durch den Widerstand der Metallkanülen bestimmt (GAGEL 1969). Eine Perfusion des intervillösen Kapillarspaltes ist im übrigen auch mit sehr niedrigen Drucken möglich (LENTIS 1966). - Auch die von uns durchgeführte Drosselung des geförderten Minutenvolumens der Pumpe durch eine Schlauchklemme erwies sich als ungeeignet. Die pro Zeiteinheit zu fördernde Flüssigkeitsmenge läßt sich im fetalen Gefäßsystem nur mit Mühe schnell auf einen neuen Wert einregulieren. - Der intrakapsuläre (= "intraamniotische") Druck wird durch Auffüllen eines Plexiglasrohres, das in den Kapselinnenraum oberhalb der Plazenta mündet, mit physiologischer Kochsalzlösung erzeugt. Er beträgt ca. 25 mm Hg.

F. Methodik der Versuche mit Evans Blue

In Abständen von 2 min werden kontinuierlich Druck und Volumen im fetalen Gefäßsystem erhöht und nach jeder Steigerung der beiden Größen 2 ml einer 0,2%igen Evans-Blue-Lösung in die fetale Arterie injiziert. Bei Läsion der Mutter-Kind-Schranke wird der Farbstoffübertritt in das mütterliche Zwischenzottenspaltsystem durch eine Fotozelle angezeigt.

Prinzip: Die Lichtdurchlässigkeit ist als das Verhältnis des austretenden Lichtes I zum eintretenden Licht I_0 definiert. Sie hängt bei konstanter Schichtdicke von der Konzentration c und dem Extinktionskoeffizienten ϵ ab. (Lambert-Beersches Gesetz): $I/I_0 = 10^{-c \cdot \epsilon}$ oder $\log I/I_0 = c \cdot \epsilon$

$\log I/I_0$ wird als Extinktion bezeichnet.

Die Fotozelle mißt die Änderung der Lichtdurchlässigkeit mit monochromatischem Licht der Wellenlänge, bei welcher der Farbstoff besonders gut absorbiert und keine anderen Stoffe stören. Die für Evans Blue verwendete Wellenlänge beträgt 623 nm. (Nanometer). Da der Extinktionskoeffizient bei einer festgesetzten Wellenlänge für eine bestimmte Substanz eine Konstante ist, kann die Extinktion bei Verwendung einer logarithmisch geteilten Skala direkt vom Oxymeter abgelesen werden.

V. U N T E R S U C H U N G S M A T E R I A L

Die für unsere Studien verwendeten Plazenten waren von gesunden Müttern nach komplikationsfrei verlaufener Schwangerschaft¹⁾ und Geburt spontan geboren worden. Sie erschienen alle normal und wiesen makroskopisch keinerlei Verletzungen auf. Wie oben bereits erwähnt, wurden die Mutterkuchen jeweils unmittelbar nach der Geburt für das Experiment vorbereitet.

Eine Plazenta stammte von einer Frühgeburt. Auch dieses Organ war vollständig und spontan geboren worden (nach dem Schultzeschen Lösungsmodus). - Ein weiterer Mutterkuchen hatte eine Nebenplazenta von 1 x 1 cm Größe.

VI. STÖRMÖGLICHKEITEN UND MÄNGEL
DER VERSUCHSANORDNUNG

Bei den ersten Versuchen mit der Dauerperfusionsapparatur registrierten wir einen deutlichen Übertritt der maternalen Durchströmungsflüssigkeit in das Warmwassersystem. Dies war sowohl im Leerversuch mit einer wässrigen Lösung von Disulfinblau als auch bei Durchströmungen von Plazenten mit physiologischer Kochsalzlösung der Fall. Es stellte sich heraus, daß sich die Kanülen im Boden des "künstlichen Uterus" gelockert hatten. Die Ursache dafür sahen wir in einer zu hohen Belastung der Kanülen infolge des Zuges durch die Verteilerdose nach unten. Besonders schnell lösten sich die Kanülen dann, wenn die Saug-Druck-Pumpe des Ultra-Thermostaten sehr hoch eingestellt war, so daß ein großes Minutenvolumen erreicht wurde. Scheinbar wurde hierdurch die Kapazität des Raumes zwischen den Wandungen überschritten, was zu einer Erhöhung des Innendruckes führte.

Nicht in allen Fällen läßt sich ein intrakapsulärer Druck erzeugen. Dies liegt daran, daß die Eihäute der Plazenten bisweilen so schlecht erhalten sind, daß sie nicht zwischen die flachen Gummiringe des Ober- und Unterteils der Kapsel eingeklemmt werden können, d. h., daß sie nicht ausreichen, um eine völlige Trennung des Fruchtwasserraumes von den maternalen Strombahnen im Mutterkuchen herzustellen.

Die Temperaturen in den Vorratsgefäßen für die Perfusionsflüssigkeiten sowie in der Uteruskapsel erreichen nach den kurzen Vorwärmzeiten, die GAGEL (1969) angegeben hat, keine physiologischen Werte. Erst nach einem längeren Zeitraum (nach ca. 1 Stunde) bleibt die Temperatur konstant. - Außerdem hat das Öffnen des vor Versuchsbeginn erwärmten "künstlichen Uterus", das zum Einlegen der Plazenta erforderlich ist, einen leichten Temperaturabfall im Kapselinnenraum zur Folge.

Um eine Gerinnung des in der Plazenta enthaltenen Blutes und damit ein Verstopfen von Teilen des fetalen Mutterkuchenteils zu vermeiden, ist die in Abschnitt IV D beschriebene

sofortige Durchspülung des fetalen plazentaren Gefäßsystems mit Heparin-Kochsalzlösung unerlässlich. Bei Nichtbeachtung dieser Grundregel kann der ganze Versuch mißglücken.

Das Einbinden der Glaskanülen in die Nabelschnur muß sehr sorgfältig vorgenommen werden. Auch kleine Verletzungen der Gefäßwandungen können massive Odeme der Nabelschnur verursachen und damit ebenfalls den Aussagewert eines Experiments in Frage stellen.

Ebenfalls sind ödematöse Veränderungen des Plazentagewebes möglich. Sie lassen sich durch Zusatz von Periston zur Durchströmungsflüssigkeit verhindern; das Polyvinylpyrrolidon hat ein hohes Wasserbindungsvermögen und steigert damit den kolloidosmotischen Druck.

Ödematöse Aufquellungen der basalplattennahen Anteile der Plazenten sind zu beobachten, wenn das materne Stromzeitvolumen mehr als 1000 ml/min beträgt.

Schwierigkeiten ergeben sich hinsichtlich der Reinigung des Gerätes. Perfusionen mit Blut führen leicht zu Verstopfungen der Metallkanülen durch Koagula. Diese setzen sich sowohl auf dem Boden der Verteilerdose als auch in den Silikon-schläuchen ab. Besonders schlecht läßt sich die Verteilerdose säubern, da ein Zugang zu ihrem Innenraum nur über den Stutzen (für die Zuleitung der Perfusionsflüssigkeit) an der Unterseite möglich ist.

Mit den Saug-Druck-Pumpen der Versuchsanordnung kann keine echte Herztätigkeit imitiert werden. Die auftretenden "Pulsationen" sind von der Drehzahl des antreibenden Motors abhängig und liegen außerhalb physiologischer Bereiche.

VII. DISKUSSION DER VER-
SUCHSBEDINGUNGEN

Während der Durchströmung mit Blut wird dieses in einem Plattenoxygenator mit Sauerstoff beladen. KATSUHARA und Mitarbeiter (1964) empfahlen Membran-Oxygenatoren, da diese das Blut weniger als alle anderen bekannten Oxygenatoren schädigen sollen. Sie fügten während der Blutoxygenierung neugeborener Hunde routinemäßig 4,5 mÄq Natriumbikarbonat pro Kg Körpergewicht hinzu, um eine Stoffwechselazidose zu vermeiden. Die Anforderungen, die TEMPLETON (1958) an einen optimal funktionierenden Oxygenator stellte, erfüllte auch der Membran-Oxygenator, den DE WALL (1966) für Operationen am offenen Herzen empfahl. DOPPMAN (1970) verwendete Oxygenatoren mit Silikonmembranen.

PANIGEL und Mitarbeiter (1959b, 1959c, 1959e, 1962, 1963 u. 1964) schlugen ebenso wie VARANGOT, CÉDARD und Mitarbeiter (1965) und KLINGE und Mitarbeiter (1966) die Anwendung eines Gasgemisches aus 95 % O₂ und 5 % CO₂ bei Durchströmungsversuchen an der Plazenta vor. Bei Perfusionsstudien an Schaffeten stellten KIRSCHBAUM und Mitarbeiter (1967) fest, daß der Sauerstoffgehalt des fetalen Blutes nicht proportional dem mütterlichen anstieg. Er blieb unter dem Grenzwert von 60 mm Hg. Während der mütterlichen Hypoxie war der Nettotransport des Sauerstoffs durch die Nabelschnurgefäße reversibel reduziert. Der Einfluß des O₂- und CO₂-Gehaltes des Blutes auf den Tonus der Umbilikalgefäße wurde von PANIGEL und Mitarbeitern (s. Besprechung der Literatur S.6) hervorgehoben.

Das fetale Minutenvolumen betrug bei unseren Versuchen 91 ml/min bei einem Druck von 100 mm Hg. Druck und Minutenvolumen änderten sich in direkter Abhängigkeit voneinander. (s. auch KRAUER 1968). Das mittlere physiologische Fassungsvermögen des fetalen Zottenkreislaufs wurde von LEMTIS (1952 u. 1959) mit 90-100 ml angegeben. BARTELS und Mitarbeiter (1965) errechneten für die fetale Durchblutung der Plazenta aus dem intrauterinen Sauerstoffverbrauch 100-500 ml/min. Aufgrund unserer Erfahrungen ist dieser Wert zu hoch. Wäh-

rend KLINGE und Mitarbeiter (1966) isolierte Plazenten mit einem Minutenvolumen von 35-45 ml/min durchströmten, lag der fetale Blutfluß bei den Experimenten von SCHNIEWIND (1960), KRANTZ und Mitarbeitern (1962) und KRAUER (1968) bei 100 ml/min; ihre Angaben decken sich demnach in etwa mit unseren Ergebnissen. Isolierte Kotyledonen wurden von PANIGEL und Mitarbeitern (1967) mit 20 ml/min durchströmt. Dieser Wert ist schlecht mit den Perfusionsraten anderer Autoren vergleichbar, weil die Kotyledonen einer Plazenta sehr verschieden gestaltet sein können. Als Mittelwert erscheint diese Menge etwas groß, da der Mutterkuchen im Durchschnitt aus 19 Kotyledonen besteht. Veränderungen des fetalen Minutenvolumens scheinen eng mit Änderungen der Sauerstoffspannung verbunden zu sein (NOVY u. Mitarb. 1970). Die Arbeitsgruppe um NOVY ist der Ansicht, daß sich mehr als $1/4$ des totalen fetalen Blutvolumens ständig im Mutterkuchen befindet. Die Nachgeburt werde ebenso gut mit Blut durchströmt wie die Niere.

Die Vjs a tergo für den fetalen Blutstrom in der Plazenta ist der Blutdruck des Feten und damit das kindliche Herz. SCHNIEWIND (1960), KRANTZ und Mitarbeiter (1962), LEE und Mitarbeiter (1963), MARTIN (1965), KRAUER (1968) und GAGEL (1969) gaben für die Nabelschnurarterien Drucke zwischen 80 und 100 mm Hg an. Schaf-Feten wurden von NIXON und Mitarbeitern (1966) bei einem Druck von 40 mm Hg durchströmt.

Die Nabelschnur sollte während der Versuchsvorbereitungen so wenig wie möglich gedrückt werden, da schon ein geringer mechanischer Reiz infolge irreversibler Spasmen der Umbilikalarterien eine Perfusion unmöglich machen kann (KRAUER 1968). Bei Kompression einer Nabelschnurarterie für kurze Zeit beobachtete er nach 30 sec eine bis zu 4 min anhaltende Konstriktion des Gefäßes unter Ausbildung eines deutlichen Schnürringes, verbunden mit einem Absinken des Stromzeitvolumens. Um die bei der Perfusion von Schaf-Feten nach 1-3 Stunden auftretenden Spasmen der intraabdominellen Anteile der Umbilikalarterien zu umgehen, verwendeten ALEXANDER und Mitarbeiter (1968) bis zu den Iliakalarterien reichende Teflonkatheter. THOMSEN und Mitarbeiter (1966) hielten es für

günstig, die Nabelschnur mit 2%igem Xylocain zu beträufeln, um Spasmen der Umbilikalgefäße zu verhindern. Bei der von uns durchgeführten Methode der Kanülierung des auf 4-6 cm gekürzten Nabelschnurstumpfes, wie sie außer von LEMENTIS (1952 u. 1955) auch von VARANGOT und Mitarbeitern (1965) angegeben worden ist, beobachteten wir keine Spasmen der Nabelschnurgefäße, was auf die veränderte Reaktion der Umbilikalarterien in diesem Bereich zurückzuführen ist (LEMENTIS). KRAUER (1968) kürzte die Nabelschnur nur auf 15 cm Länge und kanülierte eine freipräparierte Arterie soweit wie möglich von der Insertionsstelle entfernt.

Das mütterliche Stromzeitvolumen wurde von BARTELS und Mitarbeitern (1962 u. 1965) auf 500-700 ml/min geschätzt. KRANTZ und Mitarbeiter (1962) perfundierten das intervillöse Kapillarsystem mit 450-650 ml/min. MARTIN (1965) fand bei Experimenten mit Schafen einen uterinen Blutfluß von 500 ml/min, dessen überwiegender Teil zweifellos für die Plazenta bestimmt ist. Die Strömungsrate der uterinen Durchblutung wird indirekt durch Änderungen des Herzminutenvolumens und direkt durch den materno-plazentaren Gefäßwiderstand beeinflusst (MOTOYAMA u. Mitarb. 1967). - Das Volumen des intervillösen Kapillarsystems wurde von SCHREINER (1965) mit 250 ml angegeben. Nach Schätzungen von LEMENTIS (1966) enthält das mütterliche Zwischenzottenspaltsystem in situ 100 ml Blut. Bei den Experimenten von GAGEL (1969) lag das materne Minutenvolumen bei 600 ml. Wir durchströmten das intervillöse Kapillarsystem mit 450 ml/min.

Während die Perfusionsflüssigkeit mit einem mittleren Druck von 80-90 mm Hg aus den Kanülen unserer Uteruskapsel in das intervillöse Kapillarsystem einfließt, beträgt er dort selbst nur 10-20 mm Hg. In der Nähe der Basalplatte ist der Druck am niedrigsten (ALVAREZ u. CALDEYRO-BARCIA 1950, CALDEYRO-BARCIA u. Mitarb. 1950, CALDEYRO-BARCIA 1957, BIENIARZ u. Mitarb. 1965, REYNOLDS 1966, REYNOLDS u. Mitarb. 1968, BIENIARZ u. Mitarb. 1969 und GAGEL 1969). Auch MARTIN (1965) fand im Tierversuch (Schafe) Werte zwischen 6 und 10 mm Hg. LEMENTIS (1966) wies darauf hin, daß eine Durchströmung der Zirkulationsbahnen des mütterlichen Blutes in der Plazenta

mit einem Röntgenkontrastmittel schon bei 11,5 mm Hg möglich ist. Der effektive Injektionsdruck, mit dem die Perfusionsflüssigkeit aus den Kanülen der Uteruskapsel in das intervillöse Kapillarsystem eintritt, kann nach einer dem Ohmschen Gesetz analogen Gleichung (s. Drucke und Fördermengen, S.25) berechnet werden (BANNIZA VON BAZAN 1969).

Bezüglich der Blutströmung im mütterlichen Zwischenzotten-spaltssystem der Plazenta fand LEMTIS (1966 und 1970c), daß sich das Blut auf präformierten gerichteten Zirkulationsbahnen bewegt. Diese Bahnen setzen sich aus Kapillarstrombahn-bündeln zusammen, die sich bereits kurz nach der Implantation zu formieren beginnen (LEMTIS 1969b). Bei Injektion eines Röntgenkontrastmittels mit niedrigen Drucken zeigen sich dieselben Zirkulationsringe wie bei hohem Druck. Dies spricht gegen die Theorie von RAMSEY und Mitarbeitern (RAMSEY 1958/59, 1959, 1960, 1962, 1963, 1965, 1967, RAMSEY u. Mitarb. 1962, 1963, 1966, 1967, MARTIN 1965, MARTIN u. Mitarb. 1964, 1970, CORNER 1963, DONNER u. Mitarb. 1963 und MISENHEIMER u. Mitarb. 1970) sowie BORELL und Mitarbeitern (1959), daß das Blut unter hohem Druck in einem "amorphen" intervillösen Raum gegen die Chorionplatte spritzt. Die ringförmige Zirkulationstendenz des mütterlichen Blutes ließ sich auch im Korrosionspräparat in Form von "Zirkulations-scheiben" nachweisen. Blutfontänen oder Blutpilze, wie sie von den Forschergruppen um RAMSEY und BORELL beschrieben wurden, sind nur bei Anwendung sehr hoher Drucke mit konsekutiver Zerstörung des Mutterkuchens denkbar. Nach LEMTIS (1966, 1969a und 1970c) ist es nicht möglich, die Chorionplatte mit einem durch die Basalplatte in das intervillöse Kapillarsystem injizierten Kontrastmittel in Bruchteilen von Sekunden zu erreichen, ohne abnorm hohe Drucke anzuwenden.

Im Verlauf eines Versuchs waren nicht alle Kanülen der Uteruskapsel gleichzeitig in Funktion, weil bei dem starren System einige der imitierten Utero-Plazentararterien in die Sulci placentae ragen. Der Blutstrom im maternalen intervillösen Kapillarsystem ist dadurch jedoch nicht beeinträchtigt, da auch in vivo nur etwa ein Drittel der Utero-Plazentararterien gleichzeitig in Funktion sind (s. hierzu LEMTIS 1966 sowie LEMTIS u. Mitarb. 1970d).

Während unserer Versuche konnten wir eine unterschiedliche Durchströmung der verschiedenen Anteile der Plazenta beobachten. Auch LEMTIS (1952, 1955, 1966, 1967a, 1967b, 1970b u. 1971) hat dieses Phänomen registriert; er entdeckte im Mutterkuchen "Retentionsbezirke". Auch bei annähernd konstanten Temperaturbedingungen ist seiner Ansicht nach eine gleichmäßige Durchströmung der fetalen Nachgeburt nicht möglich.

Ausführliche Besprechungen des venösen Abflusses aus dem mütterlichen Kreislaufsystem der Plazenta finden sich bei LEMTIS (1966, 1968 u. 1970a) sowie bei GAGEL (1969). Danach erfolgt der venöse Abfluß aus dem intervillösen Kapillarsystem vorwiegend über die Randgebiete der Kotyledonen, wobei nicht der gesamte Rand eines solchen Plazentalappens als Abflußbahn fungiert, sondern das Blut verläßt die mütterlichen Zirkulationsbahnen analog zur "Gesamtplazenta" nur an bis zu 4 Stellen. Aufgrund experimenteller Studien glaubt DROGENDIJK (1971), daß die treibende Kraft für den venösen Rückfluß aus dem Zwischenzottenspaltsystem der arterielle Blutdruck in den Utero-Plazentararterien ist. Der auf die Venen ausgeübte Druck blieb in seinem Modell auch bei maximalen Kontraktionen des "Myometriums" unter dem arteriellen Blutdruck. Wir sind allerdings, wie auch der Autor, der Meinung, daß man den an einem solchen Versuchsmodell gewonnenen Ergebnissen nur sehr bedingte Aussagekraft für die Verhältnisse in vivo zusprechen kann. (s. hierzu auch Besprechung der Literatur S.12).

Bei Lagerung der Plazenta auf ebener Fläche kann die Stauung der Basalplatte zur Behinderung der Strömung führen. Durch eine gleichmäßig gewölbte Siebplatte erreichten LEMTIS (1966) und GAGEL (1969) eine anatomisch richtige Lagerung der Nachgeburt. Das von HÖRMANN und LEMTIS (1965) beschriebene Kurzschluß-Sicherheitssystem im Randgebiet der Kotyledonen und am Plazentarand wird auf diese Weise in seiner Funktion nicht beeinträchtigt (GAGEL 1969).

Bei einigen Experimenten konnten wir einen Übertritt der Perfusionsflüssigkeit von der fetalen Seite durch die synzy-

tio-kapillären Stoffwechselmembranen in den mütterlichen Zwischenzottenspalt beobachten. Der Verlust fetaler Durchströmungsflüssigkeit ins mütterliche Kreislaufsystem der Plazenta wurde auch von KRAUER (1968) beschrieben. Wir glauben, daß immer dann, wenn ein massiver Übertritt erfolgt, Verletzungen der Mutter-Kind-Schranke vorliegen. Als Maximum registrierten wir bei unseren Versuchen einen Flüssigkeitsverlust von 1 l innerhalb 7 min. Bei geringen Übertritten liegt die Ursache unserer Meinung nach in der Eröffnung der Stomata der Mutter-Kind-Schranke (PANIGEL 1969) infolge zu hohen Druckes im fetalen Gefäßsystem. OEHLERT wies schon 1963 darauf hin, daß durch Lücken in den Gefäßwänden bereits im Laufe der Schwangerschaft kleinste Diapedeseblutungen in den mütterlichen Kreislauf auftraten. Unter der Geburt komme es dann zur Kind-Mutter-Passage fetaler Blutelemente sowohl bei makroskopisch defekten als auch bei unverseht erscheinenden Plazenten. Als Ursache dieser Vorgänge könnten Kapillarzerreißen im Bereich der feinsten Endzotten im Zusammenhang mit der Lösung des Mutterkuchens oder (und) stärkere Druckdifferenzen zwischen dem mütterlichen und fetalen Gefäßsystem in Betracht kommen (s. auch Diskussion der Versuchsergebnisse mit Evans Blue, S. 49).

Eine Verletzung der fetalen Zotten durch die in den Mutterkuchen eingeführten Kanülen ist nicht möglich. LEMTIS (1966) konnte anhand von Darstellungen des fetalen Gefäßapparates mit kapillargängigem Plastoid zeigen, daß auch nach mehrfachem Durchstechen der Plazenta von der Basalplatte zur Chorionplatte mit 2er-Kanülen keine Verletzungen nachzuweisen sind. KRANTZ und Mitarbeiter (1962) sowie PANIGEL (1970) wollen allerdings sehr häufig Zerreißen fetaler Gefäße oder Kapillaren bei der Einführung feiner Plastikschräuche durch die Basalplatte in das intervillöse Kapillarsystem gesehen haben. - Die von PANIGEL (s. Besprechung der Literatur S. 6) empfohlene Methode der Kanülierung einzelner Stümpfe der Utero-Plazentararterien kann aus technischen Gründen nur bei der Perfusion isolierter Kotyledonen Anwendung finden. - Derselbe Autor weist darauf hin, daß nach einer ein- bis dreistündigen Durchströmung die Ultrastruktur des Trophoblasten geschädigt zu sein scheine. Er glaubt daher nicht,

daß Hämodynamik und Durchlässigkeit der Plazenta in utero und in vitro identisch sind. Andererseits kann Plazentagewebe, das in einer milliporigen Kammer auf einen Wirt übertragen wird, allein durch Diffusion viele Tage überleben (LIN u. Mitarb. 1962; s. auch das Zitat von HORMANN u. LENTIS 1965). Wir halten deshalb die Methode der Perfusion des intervillösen Kapillarsystems nach LENTIS, die zunächst bei röntgenkinematographischen Studien (1966) Anwendung fand und die später durch Konstruktion eines "künstlichen Uterus" gemeinsam mit GAGEL (1969) vervollkommen wurde, für optimal. KRANTZ und Mitarbeiter (1962) arbeiteten mit einer ähnlichen Methodik. Sie imitierten die Utero-Plazentararterien allerdings durch Einbau von Kunststoffkanülen in den Boden ihrer Uteruskapsel.

Über die Anzahl der Spiralarterien herrscht zwar bis heute keine endgültige Klarheit, doch soll ihre Zahl bei etwa 70 liegen, wie LENTIS (1966) aufgrund zahlreicher Literaturstudien angibt. Es erscheint uns daher unwahrscheinlich, daß BRAUCH (1969) mit 6 durch die Basalplatte eingestochenen Plastikschläuchen das gesamte intervillöse Kapillarsystem zu durchströmen vermochte. Bei den durchgeführten Experimenten (BRAUCH 1969, BRAUCH u. Mitarb. 1971) lagen die Minutenvolumina sowohl im fetalen (12-52 ml/min) als auch im mütterlichen System (80-120 ml/min) sicherlich zu niedrig.

NESBITT und Mitarbeiter (1970) konnten hingegen mit ihrer Versuchsanordnung zeigen, daß ca. 80-90 % des mütterlichen Zwischenzottenspaltsystems perfundiert werden. Auch diese Autoren beobachteten einen geringen Flüssigkeitsverlust (2 ml/min) vom fetalen ins mütterliche System, ohne daß sich Verletzungen am Mutterkuchen nachweisen ließen. Es war eindeutig ein Sauerstoffverbrauch der durchströmten Plazenta zu verzeichnen.

VIII. DISKUSSION DER STORMÖGLICH-
KEITEN UND MÄNGEL DER VER-
SUCHSANORDNUNG

Die Kanülen im Boden des "künstlichen Uterus" konnten mit dem auch schon von GAGEL verwendeten 2-Komponenten-Kleber wieder fest in den Boden der Kapsel eingefügt werden. Eine erneute Lockerung wurde vermieden, da wir die Verteilerdose an einer Stativstange aufhingen und somit die Kanülen entlasteten. Um den Druck zwischen den Wandungen so niedrig wie möglich zu halten, wurde die Leistung der Saug-Druck-Pumpe möglichst gering eingestellt. Ein genügender Zustrom zum "künstlichen Uterus" sowie ein ausreichender Abfluß mußten jedoch gewährleistet sein, um einen zu starken Temperaturabfall des Meizwassers zu vermeiden. - In einer weiteren Verbesserung der Kapsel könnten mit einem Schraubgewinde ausgestattete Metallkanülen mit 2 Kontermuttern im Innenraum und am Boden der Uteruskapsel fest eingefügt werden. Gummidichtungen zwischen den Muttern und dem "künstlichen Uterus" würden die über die Metallkanülen gesteckten Teile der Braunkanülen überflüssig machen.

Die vollständige Trennung des Fruchtwasserraumes von den maternen Strombahnen im Mutterkuchen wird in unserer Versuchsanordnung erreicht, indem die Eihäute der auf der Siebplatte der Uteruskapsel gelagerten Plazenta nach der Methode von KRANTZ und Mitarbeitern (1962) zwischen 2 flachen Gummiringen im Oberteil und Unterteil des "künstlichen Uterus" eingeklemmt werden (s. auch Skizze bei GAGEL 1969). GÜNTHER (1968) schuf sich einen Fruchtwasserraum, indem er die Eihäute hochschlug und um ein Glasrohr band, das er über die kanülierte Nabelschnur schob. Der Eihautsack wurde bei seiner Versuchsanordnung dann mit gesammeltem Fruchtwasser gefüllt und die Plazenta in eine Nährlösung getaucht. Die maternen Strombahnen wurden allerdings nicht perfundiert.

Wir konnten bei den Experimenten mit unserer Versuchsanordnung feststellen, daß der venöse Abfluß aus dem fetalen Teil der Plazenta in den Fällen, bei denen wir auf die Erzeugung

eines intrakapsulären Druckes verzichten mußten, behindert war. Wie LEMTIS (1966 u. 1969c), GAGEL (1969) und BANNIZA VON BAZAN (1969) erhielten wir optimale Durchströmungsverhältnisse bei "intraamniotischen" Drucken zwischen 20 mm Hg und 30 mm Hg. Eine wesentliche Verbesserung des Blutflusses in der Umbilikalvene konnten wir auch mit einem leichten Zug an der Nabelschnur, durch den diese gestreckt wurde, erreichen. Gleichzeitig sank der zuvor gesteigerte Druck der Nabelschnurarterien auf physiologische Werte ab. Offensichtlich haben die Umbilikalgefäße im erschlafften Zustand infolge von Abknickungen in ihrem Verlauf einen höheren Strömungswiderstand.

Die Perfusionsflüssigkeiten sowie die zugehörigen Vorratsgefäße werden in einem Wärmeschrank bei $+37^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Sie können mit wenigen Handgriffen unmittelbar vor Beginn eines Experiments in die Perfusionsapparatur eingefügt werden. Um physiologische Temperaturen zu erhalten, legten ALEXANDER und Mitarbeiter (1964) einen elektrischen Heizmantel um die Oxygenatoren; die restlichen Teile ihrer Durchströmungsanlage isolierten sie so gut wie möglich mit Baumwolle. Sie registrierten danach Temperaturschwankungen von $+34,5^{\circ}\text{C}$ bis $+37,5^{\circ}\text{C}$. - TELEGDY und Mitarbeiter (1970) durchströmten fetoplazentare Einheiten bei $+35^{\circ}\text{C}$ bis $+36^{\circ}\text{C}$. In den meisten anderen Versuchsanordnungen wurde auf ein Heizsystem verzichtet. Nur die Perfusionsflüssigkeit wurde auf physiologische Temperaturen gebracht. Wir halten dies für mangelhaft. - Die Temperatur unseres Kapselinnenraumes sowie die der Perfusionsflüssigkeiten lag um $+37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Nur bei einigen Versuchen registrierten wir etwas höhere Werte, die auf eine zu hohe Einstellung des Thermostaten zurückzuführen waren. Die Temperaturschwankungen würden noch weiter gesenkt werden, wenn sich der Meßfühler des Ultharmostaten vom Heizsystem getrennt im Innenraum des "künstlichen Uterus" befände.

Infolge der Injektion von Heparin in den fetalen plazentaren Gefäßapparat (s. Methodik, S.25) treten keine Thromben auf. Bei der artifiziellen Durchströmung von Schaf-Feten fügten ALEXANDER und Mitarbeiter (1964) dem als Perfusionsflüssig-

keit verwendeten Blut des Mutterschafes 50 mg Trocken-Heparin (21 Einheiten/mg) zu. Bei länger dauernden Experimenten wurden von den Engländern in stündlichem Abstand 20 mg Heparin/kg Körpergewicht in die Durchströmungsflüssigkeit gegeben. HENSLEIGH und Mitarbeiter (1966) fingen die für ihre Versuche verwendeten Mutterkuchen in heparinisierte physiologischer Kochsalzlösung auf. Sie perfundierten beide Kreislaufsysteme der Plazenta ebenfalls mit Blut. Der fetalen Durchströmungsflüssigkeit setzten sie Dextran zu, um den kolloidosmotischen Druck zu steigern und um die Viskosität herabzusetzen. Auch KRAUER (1968) perfundierte den fetalen Anteil der menschlichen Plazenta mit Ringer-Lösung unter Zusatz von Dextran, Dextrose, Bikarbonat und Phosphatpuffer. Außerdem injizierte er den Plazenten sofort nach Anschluß des fetalen Gefäßsystems an den künstlichen Kreislauf 1000 IE Heparin intraarteriell. TELEGDY und Mitarbeiter (1970) verwendeten frisches heparinisiertes Blut.

Das Einbinden der Glaskanülen muß mit besonderer Sorgfalt erfolgen. Beim Einführen der Kanülen in die Arterien des Nabelschnurstumpfes werden die Gefäßwände sehr leicht eingerissen. Schwierigkeiten kann auch die Umstechung der Kanülen bereiten. Erfast man zuviel Gewebe, so besteht die Gefahr, daß die zweite Arterie oder die Vene verschlossen wird; umsticht man nicht großzügig genug, so kann beim Zuziehen des Knotens die Kapillarwand aufgerissen werden. Die Folge derartiger Verletzungen sind Ödeme der Nabelschnur.

Verquellungen des Plazentagewebes können auftreten, wenn der onkotische Druck der Perfusionsflüssigkeit nicht ausreicht. Die Bedeutung des kolloidosmotischen Druckes wurde auch von GOERKE und Mitarbeitern (1961), PANIGEL (1962), VARANGOT und Mitarbeitern (1965), HENSLEIGH und KRANTZ (1966) und BANNIZA VON BAZAN (1969) betont. Aufgrund seines hohen Wasserbindungsvermögens erschien uns Periston daher als Perfusionsflüssigkeit bzw. als Zusatz zu dieser geeignet.

Die von uns beobachteten Ödeme im basalplattennahen Bereich der Plazenta wurden durch ein zu großes Minutenvolumen verursacht. Unserer Meinung nach wurde dadurch das Fassungsver-

mögen des intervillösen Kapillarsystems überschritten, was zu einem Flüssigkeitsübertritt ins Gewebe des Mutterkuchens führte.

Zur Reinigung unserer Anlage verwenden wir eine Verdünnung des alkalischen Lösungsmittels RBS¹⁾ in Wasser. Diese Lösung wird ca. 10 min lang durch die Apparatur gepumpt. Auf diese Weise lassen sich alle Blutreste aus dem gesamten System entfernen. Im Anschluß an die Perfusion mit dem Lösungsmittel wird die Anlage 5 min mit klarem Leitungswasser durchströmt, um das Reinigungsmittel zu beseitigen. Da Wasser-rückstände bei der Beschickung mit Blut zur Hämolyse der Erythrozyten führen könnten, wird zusätzlich eine Spülung mit 0,9%iger Kochsalzlösung vorgenommen. Danach ist die Per-fusionsanlage für das nächste Experiment vorbereitet. - Auch ALEXANDER und Mitarbeiter (1968) empfehlen die Reinigung mit 0,9%iger Kochsalzlösung. - Sterile Bedingungen kann man im "künstlichen Uterus" nur auf dem Wege der Gassterilisierung erreichen, da bei einer Heißluftsterilisierung Temperaturen erforderlich sind, die eine Verformung der aus Plexiglas ge-fertigten Teile der Uteruskapsel zur Folge hätten.

Wäre die Verteilerdose mit einem Schraubgewinde und einem Dichtungsring am Boden der Kapsel befestigt, würde das gegen Verschmutzungen besonders empfindliche Schlauchsystem zwischen der Verteilerdose und der Uteruskapsel fortfallen. Außerdem käme es dann zu einem geringeren Temperaturabfall der Perfusionsflüssigkeit, da die Verteilerdose von der Kap-sel mitbeheizt werden würde.

Die bisher durchgeführten Experimente zeigten, daß mit unse-ren Saug-Druck-Pumpen aussagekräftige Studien durchführbar sind; doch wäre für das fetale Gefäßsystem der Einbau einer Membran-Pumpe, wie sie von KRAUER (1968) verwendet wurde, ebenso empfehlenswert. Diese fördert bei stufenloser Regu-lierung ein Volumen von 0 bis 200 ml/min und arbeitet mit einer Pulsfrequenz von 125 Schlägen/min. Eine genaue Be-schreibung dieser Pumpe findet sich bei HAWRYLENKO und Mit-

1) Fabrikat der Firma Carl Roth OHG, Karlsruhe

arbeitern (1967). Der von uns geplante Einbau dieser Membran-Pumpe in unsere Perfusionssysteme konnte bisher noch nicht durchgeföhrt werden, da die Pumpe z. Z. von der Firma LAWRYLENKO nicht produziert wird (LAWRYLENKO persönl. Mitteilung 1971). Auch durch einen Impulsgeber, der aus einer durch mehrere Rollen gebildeten Walze besteht, die die arteriellen Leitungen rhythmisch komprimiert, kann die gleichmäßige Strömung in eine pulsformige verwandelt werden, wie auch BRADCH 1969 angibt.

Wir verzichteten zunächst auf einen der Herzstätigkeit entsprechenden Rhythmus, da uns das geforderte Minutenvolumen von übergeordneter Bedeutung zu sein scheint. Auch im Kreislauf wird - nicht zuletzt aufgrund der "Windkesselfunktion" der großen arteriellen Gefäße - der zu Anfang pulsierende Blutstrom zu einem gleichmäßigen umgewandelt.

IX. E R G E B N I S S E D E R V E R S U C H E M I T

E V A N S B L U E

Nr.	Name der Pat.	Gew. d. Plaz. in g	Druck in mm Hg	50	60	70	80	90	100	120	140	160	180	200	Bemerkungen
1	M. B.	540	MV	30	35	40	45	70	75	<u>25</u>	120	150	160	170	
2	R. J.	350	MV	30	45	55	60	75	<u>120</u>	125	140	145	155	175	
3	R. H.	560	MV	25	25	35	50	60	85	90	<u>105</u>	135	160	180	
4	M. A.	570	MV	20	25	35	45	50	<u>80</u>	115	130	150	155	170	
5	C. S.	480	MV	35	40	45	70	90	<u>125</u>	130	145	160	165	190	
6	D. G.	630	MV	<u>30</u>	35	40	65	80	95	100	115	120	135	160	verletzt
7	S. J.	435	MV	<u>25</u>	35	50	55	60	80	95	110	125	140	180	verletzt
8	A. F.	547	MV	40	45	65	70	85	<u>100</u>	115	130	145	150	165	
9	H. W.	650	MV	30	40	45	50	70	<u>75</u>	90	110	135	145	165	
10	C! B.	400	MV	<u>20</u>	35	40	60	80	90	100	125	140	155	170	verletzt
11	H. G.	845	MV	30	35	40	80	95	100	115	140	<u>155</u>	160	190	
12	B. L.	595	MV	25	30	40	50	60	80	100	<u>110</u>	120	140	170	
13	G. P.	380	MV	20	30	45	55	70	<u>100</u>	<u>105</u>	120	135	150	165	
14	G. L.	460	MV	25	30	40	50	65	70	<u>25</u>	105	130	145	170	

Tab. 1. Untersuchung des Farbstoffübertritts in Abhängigkeit von Druck und Volumen. Es sind die bei verschiedenen Drucken in 14 Versuchen aufgetretenen Minutenvolumina registriert worden. Bei den unterstrichenen Minutenvolumina mit dem dazu gehörigen Druck erfolgte der Farbstoffübertritt. - MV = Minutenvolumen in ml/min.

Plazenta Nr.	Druck in mm Hg	Minuten- volumen in ml/min
1	120	95
2	100	120
3	140	105
4	100	80
5	100	125
6	100	100
7	100	75
8	160	155
9	140	110
10	120	105
11	120	95

Tab.2a. Drucke und Minutenvolumina, bei denen ein Farbstoffübertritt stattfand. Berücksichtigt wurden nur die unverletzten Plazenten.

	Druck in mm Hg	Minuten- volumen in ml/min
S (x)	1300	1165
$\bar{x}$	118,2	105,9
Median- wert	120	105
80%- Bereich	100-140	80-125

Tab.2b. Drucke und Minutenvolumina, bei denen ein Farbstoffübertritt stattfand. Berücksichtigt wurden nur die unverletzten Plazenten. - S (x) = Summe aller Meßwerte; $\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert.

In 11 von 14 Fällen fand bei einem Druck von 120 mm Hg (Median-Wert) ein Farbstoffübertritt vom fetalen ins mütterliche plazentare Kreislaufsystem statt. Bei den restlichen Experimenten erfolgte ein Farbstoffübertritt bereits bei dem zu Versuchsbeginn gewählten Ausgangsdruck von 50 mm Hg. Diese Plazenten wiesen Verletzungen auf. Da sich die verletzten Nachgeburten von den unverletzten sowohl durch den frühzeitigen Anstieg der Farbstoffverdünnungskurve bei geringem Druck als auch anhand des charakteristischen Kurvenbildes unterscheiden, verwendeten wir den Nachweis des Übertritts von Evans Blue bei 16 weiteren Plazenten als Test auf Unversehrtheit der synzytio-kapillären Stoffwechselmembranen. Aufgrund der aus insgesamt 30 Experimenten gewonnenen Farbstoffverdünnungskurven werden 33 % der Mutterkuchen unter der Geburt verletzt.

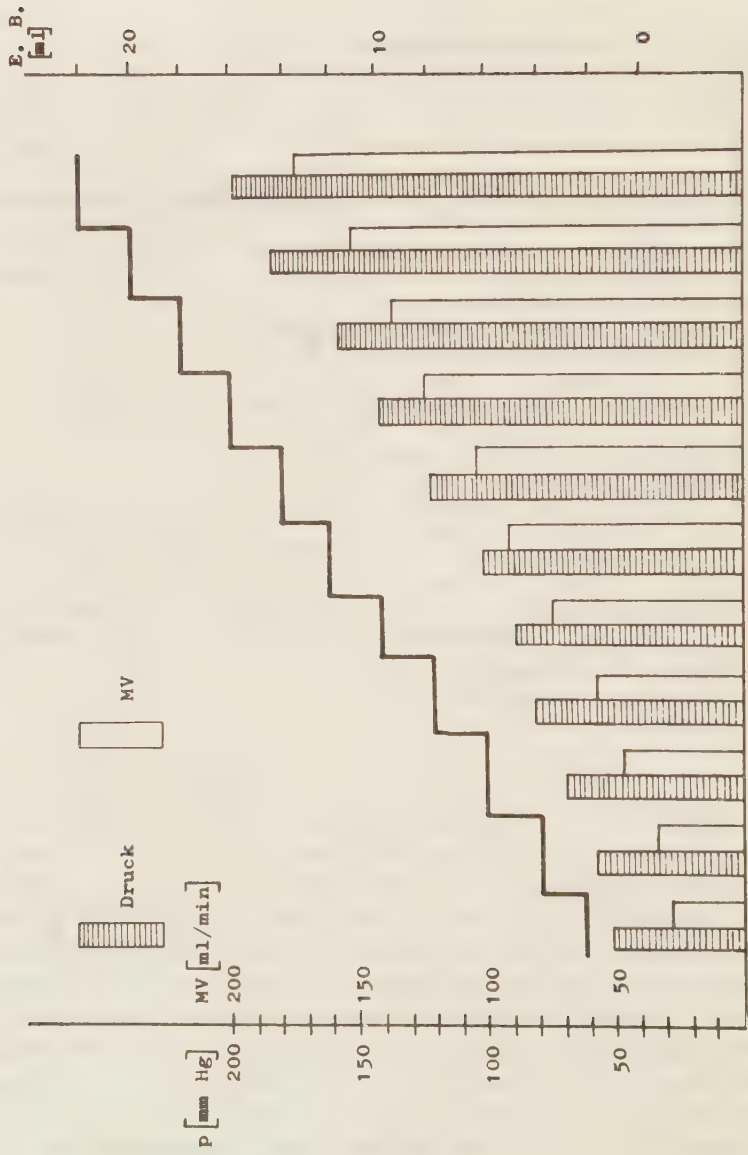


Abb. 4. Versuchsverlauf. - P = Druck; MV = Minutenvolumen; $E.B.$ = Evans Blue.

Druck in mm Hg	$\bar{x}$ (MV)	S (x)
50	28,2	405
60	34,6	525
70	43,9	615
80	57,5	805
90	72,1	1010
100	91,0	1275
120	105,0	1470
140	121,8	1700
160	138,9	1995
180	151,1	2115
200	172,8	2420

Tab.3. Mittlere Minutenvolumina im fetalen placentaren Kreislaufsystem bei verschiedenen Drucken. $\bar{x}$ (MV) = arithmetische Mittelwerte der Minutenvolumina in ml/min; S (x) = Summe aller Meßwerte.

Lineare Regression

Als Regressionsgerade bezeichnet man diejenige Gerade, für die die Summe der Abweichungsquadrate vom Kurvenwert ein Minimum wird, d. h. die dem Punkteschwarm am besten angepaßt ist.

Gleichung der Regressionsgeraden: $y = a + bx$;

$y = -18,38 + 0,9753x$, wobei y = Minutenvolumen, x = Druck. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,993. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 0,1 % ist eine direkte Abhängigkeit des Minutenvolumens vom Druck gegeben.

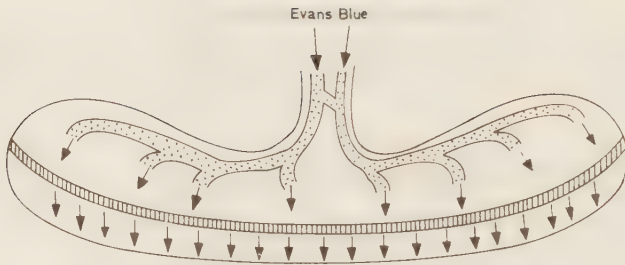


Abb. 5a. Ergebnisse der Versuche mit Evans Blue; verletzte Plazenta; massiver Farbstoffübertritt vom fetalen in den materalen Kreislauf bei Versuchsbeginn.

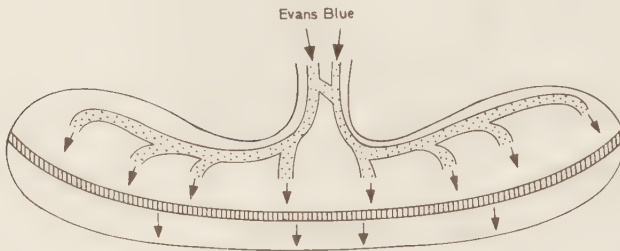


Abb. 5b. Ergebnisse der Versuche mit Evans Blue; unversehrte Plazenta; Farbstoffübertritt vom fetalen ins materalne Gefäßsystem nach fetoplazentarer intravasaler Druckerhöhung.

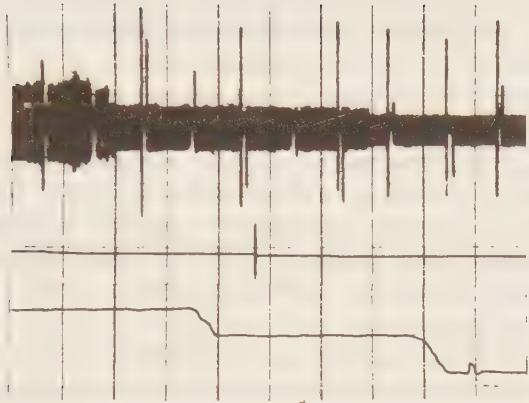


Abb. 6. Farbstoffverdünnungskurve für Evans Blue; abgeleitet an der materalen Vene nach Injektion des Farbstoffs in das fetale System. - Oben: Druck, Mitte: Minutenvolumen, unten: Farbstoffverdünnungskurve; stufenförmiger Anstieg bei Druckerhöhung, Plazenta also unverletzt.



Abb. 7. Normale Farbstoffverdünnungskurve; abgeleitet an der materalen Vene nach Injektion in die entsprechende Arterie.

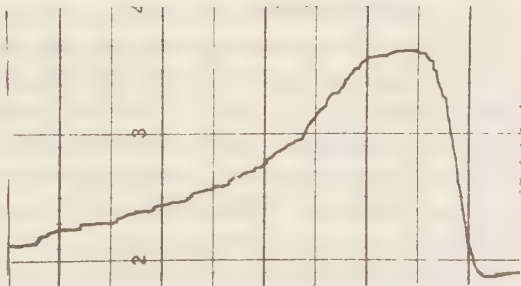


Abb. 8. Farbstoffverdünnungskurve für Evans Blue; abgeleitet an der materalen Vene nach Injektion des Farbstoffs in das fetale System. Kurvenbild entspricht dem in Abb. 7. Plazenta also verletzt.

Die Kurven sind von rechts nach links zu lesen, da sie mit einem Multi-Pen-Recorder der Firma Rikadenki, Tokio, Japan, geschrieben worden sind.

X. DISKUSSION DER VERSUCHS-
ERGEBNISSE MIT EVANS BLUE

Unsere Versuchsanordnung zum Studium der Plazentapassage von Evans Blue lehnt sich an die üblichen Methoden zur Bestimmung der Kreislaufzeit (Arm-Ohr-Zeit) bei Patienten an (HENNIG u. Mitarb: 1962, CARTMILL 1962, BRENDLER 1970). Die Kreislaufzeit durch die Plazenta und die fetoplazentare Einheit von Ziegen haben NOVY und Mitarbeiter (1970) mit Grünfarbstoffen bestimmt.

Die von uns perfundierten Mutterkuchen lassen sich entsprechend ihrem Verhalten gegenüber dem (in die fetale Arterie infundierten) Evans Blue in 2 Gruppen einteilen:

Die erste Gruppe der Plazenten zeigt bereits bei einem Druck von 50 mm Hg und einem mittleren Minutenvolumen von 28,2 ml/min einen deutlichen Farbstoffübertritt ins mütterliche System. Die graphische Darstellung der Extinktionsänderung ergibt das typische Bild einer Farbstoffverdünnungskurve (s. Abb.8, S.48). In allen Fällen ließen sich Verletzungen an der basalen Seite der Plazenta nachweisen.

Beim zweiten Kollektiv erfolgt ein Farbstoffübertritt erst bei wesentlich höheren Drucken und Minutenvolumina. Im Mittel liegt dieser Druck bei 120 mm Hg, das Minutenvolumen bei 105 ml/min. Die graphische Darstellung zeigt einen stufenförmigen Anstieg (s. Abb.6, S.48), da das Oxy-meter nach jeweils erfolgtem Übertritt des Evans Blue nicht wieder auf eine neue Null-Linie eingeeicht wird. Beide Kreislaufsysteme sind geschlossen, so daß der einmal injizierte Farbstoff immer wieder die Plazenta passiert. - Diese Plazenten zeigten alle makroskopisch keine Verletzung.

Aufgrund unserer Beobachtungen sind wir der Überzeugung, daß für Evans Blue die Kind-Mutter-Passage der Plazenta von der Höhe des Blutdrucks im fetalen Kreislaufsystem abhängt. Offensichtlich kommt es bei einem bestimmten Druckwert, der möglicherweise für alle Plazenten verschieden ist, zur Öff-

nung der Stomata der Mutter-Kind-Schranke. Auf die Existenz solcher Spalten in der fetalen Kapillarwand wird von PANIGEL (1969) ausdrücklich hingewiesen. Die plazentare Membran kann demnach nicht länger als ein zellendichtes ununterbrochenes "Filter" betrachtet werden. PANIGEL hält aufgrund dieser Stomata die Passage sowohl von großen Molekülen als auch von ganzen Zellen für möglich.

Die Passage von Bluteiweißkörpern durch die Mutter-Kind-Schranke ist jedoch stets als pathologisches Ereignis anzusehen. Die Proteine werden bekanntlich fast ausschließlich vom Feten selbst produziert und können als Makroglobuline die Plazentaschranke nicht überschreiten (HITZIG 1967). "Normalerweise stellen die Chorionepithelien für die Bluteiweißkörper der Mutter eine nicht zu durchdringende Schranke dar" (WILKEN 1960). Schon seit geraumer Zeit werden der Plazentaschranke die Eigenschaften einer semipermeablen Membran zugesprochen. Bei dieser Betrachtungsweise stellt das Blut in der Nabelschnurvene ein Ultrafiltrat des mütterlichen Blutplasmas dar (MOYA u. THORNDIKE 1962).

Es ist beobachtet worden, daß basische Farbstoffe die Plazenta passieren, während saure Farbstoffe nur soweit hindurchgehen, wie sie lipoidlöslich sind (BICKENBACH 1952). Nach WOLLHEIM und Mitarbeitern (1958) ist Evans Blue an das Plasma-Albumin gebunden. In vivo ist diese Bindung des Evans Blue an das Albumin vollständig. Eine Bindung an das Globulin findet erst statt, wenn eine Farbstoffsättigung erreicht ist, also die Bindungskapazität des Albumins überschritten wird (LUTZ und FRIEDBERG 1961). Es kommt demnach bei Erhöhung des Druckes und damit auch des Minutenvolumens im fetalen plazentaren Kreislauf über einen Grenzwert hinaus infolge Öffnung der Stomata möglicherweise zu einer Passage fetaler Plasmaeiweißkörper in den mütterlichen intervillösen Kapillarspalt. Andererseits könnte sich das Evans Blue auch vom Albumin lösen und die Plazentaschranke isoliert passieren. Der Grad der Durchlässigkeit der Mutter-Kind-Schranke ist direkt von der Drucksteigerung im fetalen Gefäßsystem der Plazenta abhängig. - Obwohl Evans Blue auf der gleichen Wellenlänge wie reduziertes Hb gemessen wird, können wir - wenn der Nullpunkt des Blutdurchflusses kurz vor der Farb-

stoffinjektion auf den jeweiligen Gehalt an reduziertem Hb eingestellt wird - die Abweichung der Konzentrationskurve von der Basislinie allein auf den Farbstoffgehalt beziehen (SCHNEIDER u. Mitarb. 1961).

XI. ÜBER DIE ANWENDBARKEIT DER
EXPERIMENTE MIT EVANS BLUE
ALS TEST

Nach REYNOLDS (1954) ist der Druck im fetalen Kreislauf der Plazenta stets höher als im mütterlichen. Ein ins mütterliche System injizierter Farbstoff würde daher bei Verletzungen fetaler Kapillaren zunächst nicht in den fetalen Gefäßapparat übertreten. Die Verletzungen würden unbemerkt bleiben. Sie können nur mit der von uns beschriebenen Methodik durch einen feto-maternen Farbstoffübertritt nachgewiesen werden.

THOMSEN wies 1961 darauf hin, daß nur 30-35 % der Plazenten völlig intakt zum Versuch kommen. Durch Vergleich der Ein- und Ausflußkurve des fetalen Kreislaufsystems konnte er einen Flüssigkeitsverlust in die Plazentabladflüssigkeit nachweisen. Dafür machte er Verletzungen oder eine erhöhte Durchlässigkeit der Plazentaschranke verantwortlich. Ein Vergleich der Korrelationen der Ein- und Ausflußkurven verletzter und unverletzter Plazenten zueinander gestattete eine Unterscheidung frühestens nach einer Versuchsdauer von 50 min. Aufgrund dieser Erfahrungen hielt er Perfusionsversuche mit menschlichen Mutterkuchen in größerem Umfange für unmöglich.

Die Arbeitsgruppe um KRANTZ stellte Verletzungen der Plazentamembran durch den Übertritt des fetalen Hämoglobin in den mütterlichen Kreislauf fest. Das fetale System wurde mit fetalem Blut durchströmt (KRANTZ, persönl. Mitteilung 1971).

YAMAGUCHI, der selbst Experimente mit der KRANTZschen Versuchsanordnung durchführt (s. Besprechung der Literatur S. 10), vertritt die Auffassung, daß jeder Mutterkuchen durch die Geburt in irgendeiner Weise verletzt wird (persönl. Mitteilung 1971).

Mit den von uns beschriebenen Versuchen konnten wir einerseits zeigen, daß der von THOMSEN angegebene Prozentsatz verletzter Plazenten sicherlich zu hoch ist; andererseits

bietet sich unsere Methode als ein Schnelltest an, mit dem vor geplanten kostspieligen Studien der Mutter-Kind-Passage körpereigener und körperfremder Substanzen festgestellt werden kann, ob eine als Versuchsobjekt ausgewählte Plazenta überhaupt geeignet ist, d. h. ob die synzytio-kapillären Stoffwechselmembranen unversehrt geblieben sind.

Perfusionsstudien an menschlichen Mutterkuchen in vitro erscheinen uns daher keineswegs als unzweckmäßig, sondern könnten auf breiter Basis gezielt an ausgesuchten intakten Nachgeburten vorgenommen werden.

XII. DAS ÜBERLEBEN DER ISOLIERTEN MENSCHLICHEN PLAZENTA

Wenn sich auch die für einen extrakorporalen Kreislauf notwendigen physiologischen Bedingungen technisch annähernd nachahmen lassen, so besteht doch einige Unklarheit darüber, ob man es mit lebendem oder Gewebe ohne vitale Funktionen zu tun hat. Als "Indiz" für ein Überleben des Mutterkuchens im In-vitro-Experiment läßt sich anführen, daß das Plazentagewebe einem geringen Sauerstoffgehalt sehr gut standzuhalten vermag (PANIGEL u. LEFREIN 1959c)¹⁾. Auch die von CÉDARD und Mitarbeitern (1961-1965) beschriebene Hormonproduktion der perfundierten Nachgeburt setzt ein lebendes Gewebe voraus. Besonders sei noch einmal auf die von KRANTZ und Mitarbeitern (1959, 1962, 1964, 1967 u. 1971) sowie von BRAUCH und Mitarbeitern (1969 u. 1971) gewonnenen Ergebnisse verwiesen, für die eine intakte Zellfunktion notwendig ist.

Die von uns gemachte Beobachtung, daß sich die von PANIGEL beschriebenen Stomata der Mutter-Kind-Schranke öffnen (siehe hierzu auch Diskussion der Versuchsergebnisse mit Evans Rhue, S.47) würde ebenfalls für eine aktive Leistung des Mutterkuchens sprechen.

Eine weitere Kontrolle der vitalen Funktionen der perfundierten Plazenta scheint uns durch kontinuierliche Messungen der Kaliumkonzentration in der Durchströmungsflüssigkeit möglich zu sein. Ein mit der Versuchsdauer ansteigender Kaliumspiegel wäre ein Hinweis auf den Funktionsausfall der Ionen-Pumpen der Zellmembran.

1) S. zu dieser und den folgenden Literatur-Angaben auch die Besprechung der Literatur, S.5-16.

XIII. S C H L U S S B E T R A C H T U N G Z U D E R V O N
U N S A U F G E B A U T E N U N D G E -
T E S T E T E N V E R S U C H S A N L A G E

Aufgrund unserer Ergebnisse glauben wir, die Funktionstüchtigkeit unserer Versuchsanordnung eindeutig bewiesen zu haben. Sie scheint optimale Voraussetzungen für die Durchströmung beider Kreislaufsysteme der Plazenta zu bieten. Den von SCHNIEWIND (1960) gestellten Anforderungen an eine Perfusionsanlage zur Durchströmung menschlicher Plazenten in vitro versuchten wir gerecht zu werden:

- "a) Druck, Temperatur und Zusammensetzung der in die Nabelschnurarterien fließenden Perfusionslösung müssen variabel sein und über längere Zeit konstant gehalten werden können.
- b) Die Placenta muß bei konstanter Temperatur vollständig in ein Flüssigkeitsbad eintauchen, da Temperaturänderung und Eintrocknen der fetalen Oberfläche die Ergebnisse stark verfälschen.
- c) Retention von Flüssigkeit im Organ (Ödem) oder Durchtritt von der fetalen, durchströmten Seite durch das Zottensyncytium zur maternen Seite (Verletzung oder Diffusion) müssen schnell erkennbar oder meßbar sein.
- d) Die Meßwerte, arterieller Druck oder venöser Abfluß, sollen kontinuierlich und direkt registriert werden können."

XIV. Z U S A M M E N F A S S U N G

Aufbauend auf den Erfahrungen von LEMENTIS und GAGEL wurde mit modernsten Geräten eine Versuchsanlage erstellt, die eine Dauerperfusion beider Plazentakreisläufe in vitro gestattet. Die Störmöglichkeiten und Mängel der Apparatur werden eingehend beschrieben und diskutiert:

Regulierung des fetalen Minutenvolumens.

Direkte Abhängigkeit des geförderten Minutenvolumens vom arteriellen Mitteldruck.

Übertritt von Perfusionslösung ins Warmwassersystem.

Schwierigkeiten bei der Erzeugung eines intrakapsulären (intraamniotischen) Druckes.

Einhaltung physiologischer Temperaturen der Durchströmungsflüssigkeiten und im Innenraum des künstlichen Uterus.

Gerinnungshemmung des nach der Geburt in der Plazenta enthaltenen Blutes.

Ödeme der Nabelschnurgefäße bei mangelhafter Technik der Kanülierung.

Ödematöse Veränderungen des Plazentagewebes bei zu niedrigem onkotischen Druck der Durchströmungsflüssigkeit.

Ödematöse Aufquellungen der basalplattennahen Anteile des Mutterkuchens bei zu hohen Minutenvolumina im materalen Plazentakreislauf.

Reinigung und Sterilisation der Gesamtanlage.

Die Perfusionsapparatur und die experimentellen Bedingungen werden mit anderen in jüngster Zeit publizierten Versuchsanlagen verglichen. Durch anatomisch richtige Lagerung der Plazenta und Imitation der Utero-Plazentararterien mittels 97 Spezialkanülen, die das intervillöse Kapillarsystem punktieren, werden optimale Voraussetzungen für eine Perfusion beider Kreislaufsysteme der Plazenta geschaffen.

Die Funktionstüchtigkeit der Versuchsanordnung wird mit Evans Blue getestet.

Es findet eine Passage des Farbstoffs vom kindlichen in den mütterlichen Kreislauf der Plazenta statt, wenn der Druck im fetalen Gefäßsystem 120 mm Hg (Medianwert), das Minutenvolumen 105 ml/min (Medianwert) überschreitet. Möglicherweise treten Plasmaalbumine, an die das Evans Blue gebunden ist, in den maternalen Kreislauf über. Mutterkuchen, in denen das Evans Blue die Schranke schon bei niedrigeren Drucken und Minutenvolumina passiert, weisen Verletzungen auf. Beide Gruppen von Plazenten zeigen eine charakteristische Abweichung der Konzentrationskurve von der Basislinie.

Da das Anfertigen von Farbstoffverdünnungskurven mit Evans Blue eine Unterscheidung der verletzten Plazenten von den unverletzten gestattet, kann dieses methodische Vorgehen vor geplanten kostspieligen Perfusionsversuchen als Test auf Unversehrtheit des Mutterkuchens Verwendung finden. Von 30 Plazenten erwiesen sich 33 % als verletzt.

XV. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ALEXANDER, D. P., BRITTON, H. G. und NIXON, D. A.: Glucose and fructose metabolism in the isolated perfused sheep fetus. *J. Physiol.* 171(1964a), 45-46.
- ALEXANDER, D. P., BRITTON, H. G., und NIXON, D. A.: Survival of the foetal sheep at term following short periods of perfusion through the umbilical vessels. *J. Physiol.* 175(1964b), 113-124.
- ALEXANDER, D. P., BRITTON, H. G. und NIXON, D. A.: Maintenance of the isolated foetus. *Brit. Med. Bull.* 22 (1965), 9-12.
- ALEXANDER, D. P., BRITTON, H. G. und NIXON, D. A.: Observations on the isolated foetal sheep with particular reference to the metabolism of glucose and fructose. *J. Physiol.* 185(1966), 382-399.
- ALEXANDER, D. P., BRITTON, H. G. und NIXON, D. A.: Maintenance of sheep fetuses by an extracorporeal circuit for periods up to 24 hours. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 102 (1968), 969-975.
- ALVAREZ, H. und CALDEYRO-BARCIA, R.: Contractility of the human uterus recorded by new methods. *Surg. Gynec. Obstet.* 91(1950), 1-13.
- BANNIZA VON BAZAN, U.: Über eine Versuchsanordnung für röntgenkinematographische Studien am intervillösen Kapillarsystem der isolierten menschlichen Plazenta. *Med. Diss.*, Berlin 1969.
- BARTELS, H. und METCALFE, J.: Some aspects of the comparative physiology of placental gas exchange. *Excerpta med. int. Congr. Series* 87(1965), 34-52.
- BARTELS, H., MOLL, W. und METCALFE, J.: Physiology of gas exchange in the human placenta. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 84(1962), 1714-1730.
- BARTELS, H. und WULF, H.: Physiologie des Gasaustausches in der Placenta des Menschen. *Fortschr. Pädol.* 1(1965), 124-146.
- BENAGIANO, G., MANCUSO, S., MANCUSO, F. P., WIKVIST, N. und DICZFALUSY, E.: Studies on the metabolism of C-19 steroids in the human foeto-placental unit. III. Dehydrogenation and reduction products formed by previsible foetuses perfused with androstendione and testosterone. *Acta endocr.* 57(1968), 187-207.
- BICKENBACH, W.: In : SEITZ, L. und AMREICH, A. J. (Hrsgg.): *Pathologie des Weibes*. Bd. VIII, S. 234, Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Wien 1952.

- BIENIARZ, J., FERNANDEZ-SEPULVEDA, R. und CALDEYRO-BARCIA, R.: Effects of maternal hypotension on the human fetus. Amer. J. Obstet. Gynec. 92(1965), 832-849.
- BIENIARZ, J., YOSHIDA, T., ROMERO-SALINAS, G., CURUCHET, E., CALDEYRO-BARCIA, R. und CROTTIGINI, J. J.: Aortocaval compression by the uterus in late human pregnancy. IV. Circulatory homeostasis by preferential perfusion of the placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 103(1969), 19-31.
- BORELL, U., FERNSTRÖM, I. und WESTMAN, A.: Eine arteriographische Studie des Plazentakreislaufs. Geburtsh. und Frauenheilk. 18(1958), 1-9.
- BRAME, R. G., UNDERHILL, R., WHITESIDE, J. H. und FISHER, O.: Simulated intervillous space flow in an acrylic model. Obstet. and Gynec. 34(1969), 14-21.
- BRAUCH, K.: Experimentelle Untersuchungen über den Glukose-transport an der perfundierten menschlichen Plazenta in vitro. Med. Diss., München 1969.
- BRAUCH, K., DITTMAR, F. W., FÖRSTER, H., SEMM, K. u. MEHNERT, H.: Untersuchung des Glukosetransportes bei Perfusion des intervillösen Raumes und des fetalen Gefäßsystems der menschlichen Plazenta in vitro. Z. Geburtsh. 175(1971), 7-15.
- BRENDLER, D.: Passive Volumenbelastung als hämodynamisches Maß für die latente Herzinsuffizienz. Med. Diss., Würzburg 1970.
- BUMM, E.: Zur Kenntnis der Uteroplacentargefäße. Arch. Gynäk. 37(1890), 1-15.
- CALDEYRO-BARCIA, R.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag von DAWES, G. S.: The fetal and placental circulation in late pregnancy. In: LANMAN, J. T. (Ed.): Physiology of prematurity. Transactions of the first conference, March 21, 22 and 23, 1956, Princeton N. J. Josiah Macy, Jr. Foundation, New York 1957, pp. 128-134.
- CALDEYRO-BARCIA, R., ALVAREZ, H. und REYNOLDS, S. R. M.: A better understanding of uterine contractility through simultaneous recording with an internal and a seven channel external method. Surg. Gynec. Obstet. 90(1950), 641-650.
- CARTMILL, T.: Dye injection in intra-arterial infusions. Lancet II(1962), 728.
- CÉDARD, L., VARANGOT, J. und YANNOTTI, S.: Physiologie. - Le métabolisme des oestrogènes dans les placentas humains maintenus artificiellement en survie par perfusion in vitro. C. R. Acad. Sci. (Paris) 254(1962a), 1870.
- CÉDARD, L., VARANGOT, J. und YANNOTTI, S.: Endocrinologie. - Biosynthèse de l'oestriol dans les placentas humains perfusés in vitro: Formation à partir de certains stéroïdes neutres phénoliques hydroxylés sur la carbone 16. C. R. Acad. Sci. (Paris) 254(1962b), 3896-3898.

- CÉDARD, L., VARANGOT, J. und YANNOTTI, S.: Endocrinologie. - Biosynthese des oestrogènes dans les placentas humains perfusés in vitro: Formation d'oestrone et d'oestradiol à partir de stéroïdes neutres ou substitués. C. R. Acad. Sci. (Paris) 257(1963), 2725-2727.
- CÉDARD, L., YANNOTTI, S. und VARANGOT, J.: La perfusion de placenta in vitro appliqué à l'étude de la biosynthese des oestrogènes. C. R. Soc. Biol. (Paris) 155(1961), 458-461.
- CHESLEY, L. C. und ALTER, N. M.: Studies on surviving human placental tissue. III. The toxicity of placental perfusions. Amer. J. Obstet. Gynec. 61(1951), 1218-1231.
- CHESLEY, L. C. und McFAUL, I. E.: Studies on surviving human placental tissue. I. A search for pressure and antidiuretic factors. Amer. J. Obstet. Gynec. 58 (1949), 159-165.
- CORNER, G. W.: The fetal and maternal circulation of the placenta. Clin. Obstet. Gynec. 6(1963), 17-25.
- DE WALL, R. A., NAJAFI, H. und RODEN, T.: A hardshell temperature-controlling disposable blood oxygenator. J. Amer. Med. Ass. 197(1966), 117-120.
- DONNER, M. W., RAMSEY, E. M. und CORNER, G. W.: Maternal circulation in the placenta of the Rhesus monkey. A radioangiographic study. Amer. J. Röntgenol. 90(1963), 638-649.
- DOPPMAN, J. L., ZAPOL, W., KOLOBOW, T. und PIERGE, J.: Angiocardiography of fetal lambs on artificial placenta. Invest. Radiol. 5(1970), 181-186.
- DROGENDIJK, A. C.: In vitro experiments on the venous return from the intervillous space during uterine contraction. The Journal of Reproductive Medicine 6(1971), 85-90.
- GAGEL, R.: Über einen "künstlichen" Uterus als Grundlage für experimentelle Untersuchungen der Plazenta-Passage körpereigener und körperfremder Substanzen in vitro. Med. Diss., Berlin 1969.
- GAUER, O. H.: Kreislauf des Blutes. In: ROSEMAN, H.-U. (Hrsg.): Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 28. Aufl. Bd. I., S. 65-186, Verlag Urban & Schwarzenberg, München 1960.
- GOERKE, R. J., MCKEAN, C. M., MARGOLIS, A. J., GLENDENING, M. B. und PAGE, E. W.: Studies of isolated perfused human placenta. I. Methods and organ responses. Amer. J. Obstet. Gynec. 95(1966), 1132-1136.
- GÜNTHER, H.: Eine Perfusionsanordnung zur Untersuchung des imitierten Placentakreislaufs in vitro. Wiss. Z. Friedrich-Schiller-Univ. Jena, math.-nat. Reihe 17(1968), 91-92.
- GÜNTHER, H.: Persönl. Mitteilung an den Verf. über weitere Forschungsergebnisse, 1971.

- HAWRYLENKO, A.: Persönl. Mitteilung an den Verf. über eine Membranpumpe, 1971.
- HAWRYLENKO, A., KOLLER, T. und GAMP, R.: A new type of diaphragm blood pump. Med. u. biol. 5(1967), 555-559.
- HAYNES, R. C., MIKHAIL, G., ERIKSSON, G., WIQVIST, N. und DICZFALUSY, E.: Oestradiol metabolism in the previable human fetus and in the foeto-placental unit. Acta endocr. (Copenh.) 45(1964), 297-320.
- HENNIG, N., BACHMANN, K. und GRIESE, M.: Die photoelektrische Bestimmung von Kreislaufzeiten im rectalen Capillargebiet. Klin. Wschr. 40(1962), 72.
- HENSLEIGH, P. A. und KRANTZ, K. E.: Extracorporeal perfusion of the human placenta. I. Placental transfer of ascorbic acid. Amer. J. Obstet. Gynec. 96(1966), 5-13.
- HITZIG, W. A.: Die materno-fetalen Beziehungen und ihre Störungen. Mkurse ärztl. Fortbild. 17(1967), 411-413.
- HORMANN, G.: Lebenskurven normaler und entwicklungsfähiger Chorionzotten. Arch. Gynäk. 181(1951), 29-43.
- HORMANN, G.: Ein Beitrag zur funktionellen Morphologie der menschlichen Placenta. Arch. Gynäk. 184(1953), 109-123.
- HORMANN, G.: Funktionelle Anatomie und Histo-Pathologie der Placenta. Gynäkologen-Tagung 1959 in Leipzig. Thieme, Leipzig 1962, S. 57-66.
- HORMANN, G. und LENTIS, H.: Die menschliche Plazenta. In: SCHWALM, H. und DÖDERLEIN, G. (Hrsgg.): Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Bd. III, S. 425-636. Urban & Schwarzenberg, München, Berlin 1965.
- HOWARD, J. M. und KRANTZ, K. E.: Transfer and use of glucose in the human placenta during in vitro perfusion and the associated effects of oxytocin and papaverine. Amer. J. Obstet. Gynec. 98(1967), 445-458.
- HÜTER, J. und BRUNNENGRÄBER, J.: Eine Methode zur Untersuchung der Permeabilitätsverhältnisse der menschlichen Eihäute in vitro. Gynaecologia 163(1969), 35-42.
- KATSUWARA, K., KOLFF, W. J. und TAYLOR, H. P.: Experiments with artificial blood-oxygenation on newborn dogs. Amer. J. Obstet. Gynec. 89(1964), 608-614.
- KIMURA, C. und YAMAGUCHI, R.: Clinical significance of the fetal PSP test. Tohoku J. exp. Med. 99(1969), 165-170.
- KIRSCHBAUM, T. M., LUCAS, W. E., DE HAVEN, J. C. und ASSALI, N. S.: The dynamics of placental oxygen transfer. Amer. J. Obstet. Gynec. 98(1967), 429-443.
- KLINGE, E., MATTILA, M. J., PENTTILÄ, O. und JUKARAINEN, E.: Influence of drugs on vasoactive peptides and amines in perfused human placenta. Ann. Med. exp. Fenn. 44(1966), 369-375.

- KRANTZ, K. E.: Persönl. Mitteilung an den Verf. über einen Test zur Feststellung der Unversehrtheit der plazentaren Stoffwechselmembranen, 1971.
- KRANTZ, K. E., BLAKEY, J., YOSHIDA, K. und ROMITO, J. A.: Demonstration of viability of perfused human term placenta. Obstet. Gynec. 37(1971), 183-191.
- KRANTZ, K. E. und PANOS, T. C.: Apparatus for establishment of separate extracorporeal fetal and maternal circulation in the human placenta. A. M. A. J. Dis. Child. 98 (1959), 674-675.
- KRANTZ, K. E., PANOS, T. C. und EVANS, J.: Physiology of maternal-fetal relationships through the extracorporeal circulation of the human placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 83(1962), 1214-1228 (einschl. Diskussion)
- KRAUER, F.: Eine Apparatur zur Perfusion des fötalen Kreislaufs der menschlichen Placenta in vitro. Gynaecologia 165(1968), 53-59.
- KRAUER, F.: Zur Beurteilung der Funktionstüchtigkeit des kindlichen Kreislaufes und der Placentarmembran von in vitro perfundierten menschlichen Placenten. Gynaecologia 165(1968), 261-270.
- KÜSTNER, H. und SIEDENTOPF, H.: Untersuchungen über die Biologie und Pharmakologie der Placenta. I. Mitteilung. Die Technik der Durchblutung der überlebenden Placenta. Arch. Gynäk. 136(1929a), 1-11.
- KÜSTNER, H. und SIEDENTOPF, H.: Untersuchungen über die Biologie und Pharmakologie der Placenta. II. Mitteilung. Der Sauerstoffverbrauch der menschlichen Placenta. Arch. Gynäk. 138(1929b), 131-147.
- KÜSTNER, H. und SIEDENTOPF, H.: Untersuchungen über die Biologie und Pharmakologie der Placenta. III. Mitteilung. Reaktionsfähigkeit der Placentargefäße auf biologische und pharmakologische Mittel. Arch. Gynäk. 140(1939), 298-312.
- LEE, S. T. und MON, E. H.: Fetal hemodynamic response to umbilical cord compression. Obstet. Gynec. 22(1963), 553.
- LEMTIS, H.: Ein Beitrag zur normalen Anatomie der menschlichen Plazenta. Ergebnisse experimenteller Studien über die Architektonik des plazentaren Gefäßapparates. Med. Diss., Kiel 1952.
- LEMTIS, H.: Über die Architektonik des Zottengefäßapparates der menschlichen Plazenta. Anat. Anz. 102 (1955), 106-133.
- LEMTIS, H.: Über die Blutströmung im intervillösen Kapillarsystem der menschlichen Plazenta. Habil.-Schr., Berlin 1966.
- LEMTIS, H.: Materno-fetale Kreislaufbeziehungen in der menschlichen Plazenta. Mschr. Kinderheilk. 115(1967a), 212-213.

- LEMTIS, H.: Über die vorzeitige Lösung der normal sitzenden Plazenta. Forsch., Praxis, Fortbild. 18(1967b), 231-237.
- LEMTIS, H.: Experimentelle Untersuchungen über den sogenannten Randsinus der Plazenta. Geburtsh. u. Frauenheilk. 28(1968), 394.
- LEMTIS, H.: New insights into the maternal circulatory system of the human placenta. In: PECILE, A. und FINZI, C. (Ed.): The foeto-placental unit. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1969a, pp.23-33.
- LEMTIS, H.: Die Plazentation des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der materno-fetalen Kreislaufbeziehungen. (Schematische Skizzen). Gynäk. Rdsch. 7 (1969b), 179-196.
- LEMTIS, H.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des intraamniotischen Druckes auf den mütterlichen Plazentakreislauf. Geburtsh. u. Frauenheilk. 29(1969c), 938.
- LEMTIS, H.: Experimentelle Untersuchungen über den Abfluß des Blutes aus den mütterlichen Strombahnen der Plazenta. Geburtsh. u. Frauenheilk. 30(1970a), 1030.
- LEMTIS, H.: Physiologie der Plazenta. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 41(1970b), 1-52.
- LEMTIS, H.: Neues über mögliche Hormonbildungsstätten in der menschlichen Plazenta. 2. Dtsch. Kongr. f. Perinat. Med., 26.-28.6.1969 in Berlin. Thieme-Verlag, Stuttgart 1971.
- LEMTIS, H., BANNIZA VON BAZAN, U., WILHELMI, U., KOLLATH, J., POHLE, G. und PUPPE, D.: Die gerichtete Strömung des mütterlichen Blutes in der Plazenta des Menschen. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 41(1970c), 53-79.
- LEMTIS, H., PUPPE, D. und WILHELMI, U.: Die wechselnde Blutversorgung des mütterlichen Zwischenzottenspaltsystems der menschlichen Plazenta. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 41(1970d), 80-98.
- LEMTIS, H., PUPPE, D. und WILHELMI, U.: Über die Geschwindigkeit der Blutströmung im mütterlichen Zwischenzottenspaltsystem der menschlichen Plazenta. Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 41(1970e), 99-118.
- LIN, T. J., VASICKA, A. und LIN, S. C.: Placental heterotransplantation using the millipore chamber. Transplant. Bull. 30(1962), 120-125.
- LUTZ, J. und FRIEDBERG, V.: Schwundrate und totale clearance von Evans-Blau während der normalen Schwangerschaft und bei Schwangerschaftstoxikosen. Klin. Wschr. 39(1961), 801.
- MANCUSO, S., BENAGIANO, G., DELL'ACQUA, S., SHAPIRO, M., WIQVIST, N. und DICZFALUSY, E.: Studies on the metabolism of C-19 steroids in the human foeto-placental unit. IV. Aromatisation and hydroxylation products formed by previable fetuses perfused with androstendione and testosterone. Acta endocr. 57(1968), 208-277.

- MARTIN, C. B.: Uterine blood flow and placental circulation. *Anesthesiology* 26(1965), 447-459.
- MARTIN, C. B., McGAUGHEY, H. S., KAISER, I. H., DONNER, M. W. und RAMSEY, E. M.: Intermittent functioning of the utero-placental arteries. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 90 (1964), 819-823.
- MARTIN, C. B. und RAMSEY, E. M.: Gross anatomy of the placenta of Rhesus monkeys. *Obstet. Gynec.* 36(1970), 167-177.
- MARTIN, C. B., RAMSEY, E. M. und DONNER, M. W.: The fetal-placental circulation in Rhesus monkeys demonstrated by radioangiography. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 95(1966), 943-947.
- MEHNERT, H. und FORSTER, H.: Die Prüfung der Resorption von Glucose, Fructose und Sorbit mit einer neuen Methodik. *Klin. Wschr.* 39(1961), 596.
- MISENHEIMER, R. H., RAMSEY, E. M., MARTIN, C. B., DONNER, M. W. und MARGULIES, S. I.: Chronically impaired uterine artery blood flow: Effect on uteroplacental circulation and pregnancy outcome. *Obstet. Gynec.* 36(1970), 415-419.
- MOORE, W. M. O. und WARD, B. S.: Placental membrane permeability to creatinine and urea. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 108(1970), 635-637.
- MOTOYAMA, E. K., RIVARD, G., ACHESON, F. und COOK, C. D.: The effect of changes in maternal pH and PCO_2 on the PO_2 of fetal lambs. *Anesthesiology* 28(1967), 891-903.
- MOYA, F. und THORNDIKE, V.: Passage of drugs across the placenta. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 84(1962), 1778-1798.
- NESBITT, R. E. L., RICE, P. A., ROURKE, J. E., TORRESI, V. F., SOUCHAY, A. M.: In vitro perfusion studies of the human placenta. A newly-designed apparatus for extracorporeal perfusion achieving dual closed circulation. *Gynec. Invest.* 1(1970), 185-203.
- NIXON, D. A.: Perfusion of the sheep foetus. *J. Physiol.* 171 (1964), 1.
- NIXON, D. A., ALEXANDER, D. P. und HUGGETT, A. S. G.: Influence of umbilical blood fructose on the production of fructose by the perfused placenta of sheep. *Nature* 209 (1966), 918-919.
- NOVY, M. J. und METCALFE, J.: Measurements of umbilical blood flow and vascular volume by dye dilution. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 106(1970), 899-906.
- NYBERG, R. und WESTIN, B.: The influence of oxygen tension and some drugs on human placental vessels. *Acta physiol. scand.* 39(1957), 216-217.
- NYBERG, R. und WESTIN, B.: On the influence of uterine contractions on the blood pressure in the umbilical vein at birth. *Acta pediat.* (Uppsala) 47(1958), 350-353.

- OEHLERT, G.: Plazentarpassage fetaler Blutelemente. Z. Geburtsh. 160 (Beilageheft) (1963), 59-66.
- PAGE, E. W.: Siehe bei VILLEE, C. A.: Placental perfusion studies. In: VILLEE, C. A. (Ed.): The placenta and fetal membranes. The Williams & Wilkins Company, Baltimore 1960, pp.195-200.
- PALMER, R., BLAIR, J. A., ERIKSSON, G. und DICZFALUSY, E.: Studies on the metabolism of C-21 steroids in the human foeto-placental unit. III. Metabolism of progesterone and 20α - and 20β -dehydroprogesterone by midterm placenta perfused in situ. Acta endocr. (Copenh.) 53(1966), 407-419.
- PANIGEL, M.: Contribution à la physiologie de la circulation foeto placentaire. Etudes de la vasomotricité des artères du cordon ombilical humain. J. Physiol. (Paris) 51 (1959a), 941-961.
- PANIGEL, M.: Observations sur la vasomotricité des artères ombilicales. C. R. Soc. Biol. 153(1959b), 1441-1443.
- PANIGEL, M.: Placenta perfusion experiments. Amer. J. Obstet. Gynec. 84(1962), 1664-1683.
- PANIGEL, M.: Application d'une méthode de perfusion physiologique à l'étude anatomique de la vascularisation placentaire chez les Rongeurs et les Bovidés. Proc. XVI Internat. Congr. Zool., Washington 1963a, 282.
- PANIGEL, M.: Etude comparée des rapports vasculaires materno-foetaux au cours des perfusions placentaires chez certains mammifères. Proc. XVI Internat. Congr. Zool., Washington 1963b.
- PANIGEL, M.: Actions des gaz respiratoires (oxygène et gaz carbonique) dessous sur la vasomotricité des vaisseaux du cordon ombilical maintenu en survie par perfusion. C. R. Journées Fr. d'Oxygénothérapie 51(1963c), 775-776.
- PANIGEL, M.: Evolution histologique des artères ombilicales humaines maintenues en survie par perfusion pulsatile des liquides physiologiques. C. R. Assoc. Anat. 5 (1964a), 1270-1281.
- PANIGEL, M.: Evolution de l'ultrastructure des villosités du placenta humain maintenu en survie. J. Microsc. 4 (1964b), 158.
- PANIGEL, M.: Recherches récentes sur la physiologie et la pathologie du placenta humain (Résumé). Wiss. Z. Friedrich-Schiller-Univ. Jena, math.-nat. Reihe 17(1968a), 93-94.
- PANIGEL, M.: L'examen du placenta et du cordon ombilical. Gaz. méd. Fr. 75(1968b), 2745-2760.
- PANIGEL, M.: Comparative anatomical physiological and pharmacological aspects of placental permeability and haemodynamics in the non-human primate placenta and in the isolated perfused human placenta. In: PECILE, A. und FINZI, C. (Ed.): The foeto-placental unit. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1969, pp.279-295.

- PANIGEL, M.: Die Permeabilität der Plazenta beim Menschen und einigen nicht menschlichen Primaten. Vortrag während der Sitzung der Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin am 23. Oktober 1970.
- PANIGEL, M. und BRUN, J.-L.: Anatomie vasculaire, histologie et ultrastructure du placenta à la fin de la gestation chez certains primates: *Macaca* (*Cynomolgus*) *irus* et *Cercopithecus* (*Erythrocebus* *patas*). Bull. Assoc. Anat. 142(1968c), 1270-1286.
- PANIGEL, M., BRUN, J.-L. und PASCAUD, M.: Etudes angiographiques de la circulation utéro-placentaires chez les singes *Cynomolgus* (*Macaca*) *irus* et *Erythrocebus* *patas*. Bull. Assoc. Anat. 141(1967a), 965-975.
- PANIGEL, M. und LEFREIN, H.: Note préliminaire sur l'anatomie vasculaire du cotylédon (placentome) chez les Bovidés. C. R. Assoc. Anat. 46ème réunion (Montpellier, 22-26 mars 1959c), 577-580.
- PANIGEL, M. und MAYER, M.: Réaction vasomotrice de la veine du cordon ombilical. C. R. Acad. Sci. (Paris) 248 (1959d), 1031-1033.
- PANIGEL, M. und PASCAUD, M.: Les orifices artérielles d'entrée du sang maternel dans la chambre intervillieuse du placenta humain. Bull. Assoc. Anat. 53ème Congr. (Tours), 7-11 avril 1968d, 1287-1298.
- PANIGEL, M., PASCAUD, M. und BRUN, J.-L.: Etude radioangiographique de la circulation dans les villosités et l'espace intervillieux du cotylédon placentaire humain isolé maintenu en survie par perfusion. J. Physiol. (Paris) 59(1967b), 277.
- PANIGEL, M., PASCAUD, M. und BRUN, J.-L.: Une nouvelle technique de perfusion de l'espace intervillieuse dans le placenta humain isolé. Path. et Biol. 15(1967c), 821.
- PION, R., JAFFE, R., ERIKSSON, G., WIKVIST, N. und DICZFALUSY, E.: Studies of the metabolism of C-21 steroids in the human foeto-placental unit. I. Formation of α , β -unsaturated 3-ketones in midterm placentas perfused in situ with pregnenolone and 17-hydroxypregnenolone. Acta endocr. (Copenh.) 48(1965), 234-248.
- RAMSEY, E. M.: Vascular adaptations of the uterus to pregnancy. Ann. N. Y. Acad. Sci. 75(1958/59), 726-745.
- RAMSEY, E. M.: Circulation in the placenta. In: VILLEE, C. A. (Ed.): Gestation. Transactions of the fifth conference, March 11, 12 and 13, 1958, Princeton, N. J. Josiah, Macy, Jr. Foundation, New York 1959, pp.77-107.
- RAMSEY, E. M.: The placental circulation. In: VILLEE, C. A. (Ed.): The placenta and fetal membranes. Williams & Wilkins, Baltimore 1960, pp.36-62.

- RAMSEY, E. M.: Circulation in the intervillous space of the primate placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 84(1962), 1649-1663.
- RAMSEY, E. M.: Circulation of the placenta. Birth Defects Original Article Series 1(1965), 5-12.
- RAMSEY, E. M.: Vascular anatomy of the uterus. In: WYNN, R.-M. (Ed.): Cellular biology of the uterus. Appleton-Century-Crafts, Division of Meredith Publishing Company 1967, pp.33-52.
- RAMSEY, E. M., CORNER, G. W. und DONNER, M. W.: Serial and cineradioangiographic visualization of maternal circulation in the primate (hemochorial) placenta. Amer. J. Obstet. Gynec. 86(1963), 213-225.
- RAMSEY, E. M., CORNER, G. W., DONNER, M. W. und STRAN, H. M.: Visualization of maternal circulation in the monkey placenta by radioangiography. Scritti in onore del Prof. G. TESAURO nel XXV anno del Suo insegnamento (1962), 1779-1784.
- RAMSEY, E. M., MARTIN, C. B., McGAUGHEY, M. S., KAISER, I. H. und DONNER, W. M.: Venous drainage of the placenta in Rhesus monkeys: radiographic studies. Amer. J. Obstet. Gynec. 95(1966), 948-955.
- REYNOLDS, S. R. M.: Hemodynamic characteristics of the fetal circulation. Amer. J. Obstet. Gynec. 68(1954), 69-80.
- REYNOLDS, S. R. M.: Formation of fetal cotyledon in the hemochorial placenta. A theoretical consideration of the functional implications of such an arrangement. Amer. J. Obstet. Gynec. 94(1966), 425-439.
- REYNOLDS, S. R. M., FREESE, U. E., BIENIARZ, J., CALDEYRO-BARCIA, R., MENDEZ-BAUER, C. und ESCARCENA, L.: Multiple simultaneous intervillous space pressures recorded in several regions of the hemochorial placenta in relation to functional anatomy of the fetal cotyledon. Amer. J. Obstet. Gynec. 102(1968), 1128-1134.
- SCHMITT, W.: Untersuchungen zur Physiologie der Plazentargefäße. Habil.-Schr. Z. Biol. 75(1922), 19-78.
- SCHNEIDER, K. W., HOCHREIN, H. und PIPPIG, L.: Farbstoffuntersuchung der Kreislauffaktoren am Menschen und ihre Veränderung durch verschiedene drucksteigernde Pharmaka. Cardiologia 38(1961), 205-214.
- SCHNIEWIND, H.: Eine Versuchsanordnung zur Durchströmung menschlicher Plazentargefäße. Z. ges. exp. Med. 132(1960), 577-584.
- SCHREINER, W. E.: Die Placenta als Austauschorgan zwischen Mutter und Kind. Schweiz. med. Wschr. 95(1965), 1571-1580.

- SCHWERS, J., ERIKSON, G. und DICZFALUSY, E.: Metabolism of oestrone and oestradiol in the human foeto-placental unit at midpregnancy. *Acta endocr. (Copenh.)* 49 (1965), 65-82.
- SOUTHERN, A. L., KOBAYASHI, Y., JUNG, W., CARMODY, N. C. und WEINGOLD, A. B.: In vitro production of diamine oxydase by the perfused human placenta. *J. clin. Endocr. (Copenh.)* 26(1966), 1005-1009.
- SPANNER, R.: Mütterlicher und kindlicher kreislauf der menschlichen Placenta und seine Strombahnen. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* 105(1935), 163-242.
- TELEGDY, G., WEEKS, J. W., ARCHER, D. F., WIQVIST, N. und DICZFALUSY, E.: Acetate and cholesterol metabolism in the human foeto-placental unit at midgestation. III. Steroids synthesized and secreted by the foetus. *Acta endocr. (Copenh.)* 63(1970), 119-133.
- TELEGDY, G., WEEKS, J. W., LERNER, U., STAKEMANN, G. und DICZFALUSY, E.: Acetate and cholesterol metabolism in the human foeto-placental unit at midgestation. I. Synthesis of cholesterol. *Acta endocr. (Copenh.)* 63(1970), 91-104.
- TELEGDY, G., WEEKS, J. W., WIQVIST, N. und DICZFALUSY, E.: Acetate and cholesterol metabolism in the human foeto-placental unit at midgestation. II. Steroids synthesized and secreted by the placenta. *Acta endocr. (Copenh.)* 63(1970), 105-118.
- TEMPLETON, J. Y.: Characteristics of an ideal oxygenator. In: ALLEN, J. (Ed.): *Extracorporeal circulation*. Springfield, Ill, Charles C. Thomas Publisher, 1958, pp. 35-43.
- THOMSEN, K. und SCHNIEWIND, H.: Methodik und Ergebnisse der Perfusion normaler und übertragener menschlicher Placenten. *Arch. Gynäk.* 195(1961), 463-467.
- THOMSEN, K., SCHNIEWIND, H., SCHULTZE-MOSGAU, H., KRÄMER, M. und JOST, U.: Technik und Hämodynamik der beidseitigen Perfusion der Meerschweinchenplacenta in vitro. *Arch. Gynäk.* 203(1966), 226-233.
- VARANGOT, J., CEDARD, L., YANNOFFI, S.: Perfusion of the human placenta in vitro. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 92 (1965), 534-547.
- WIDDAS, W. F.: Facilitated transfer of hexoses across the human erythrocyte membrane. *J. Physiol. (London)* 125 (1952), 23-26.
- WILKEN, H.: Die "Leberclearance" mit Bromsulphthalein in der Schwangerschaft und unter der Geburt. *Zbl. Gynäk.* 92(1960), 1804.
- WOLLHEIM, E., BECKER, G. und SCHNEIDER, K. W.: Die Bestimmung der aktiven Blutmenge mittels Evans Blue, radioaktivem p^{32} und Cr^{51} . *Klin. Wschr.* 36(1958), 800-808.

YAMAGUCHI, R.: Persönl. Mitteilung an den Verf. über die Verletzungen der Plazenta unter der Geburt, 1971.

YAMAGUCHI, R. und KIMURA, C.: Experimental studies on a new test for placental permeability by Phenolsulfonphtalein injection to the fetus (Fetal PSP test). Tohoku J. exp. Med. 99(1969), 159-164.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. med. H. LEMTIS für die Stellung des Themas sowie für die Beratung und Betreuung bei der Durchführung der Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. med. G. HÖRMANN für die Möglichkeit, an seiner Klinik arbeiten zu dürfen.

Herrn Dr. med. D. BRENDLER bin ich für die Beratung bei den Farbstoffversuchen zu Dank verpflichtet.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse danke ich Herrn Professor Dr. Dr. G. FUCHS, Direktor des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin.

Mein Dank gilt auch allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für Experimentelle Gynäkologie im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin sowie den Hebammen der Frauenklinik für ihre ständige Hilfsbereitschaft.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft in Bad Godesberg gebührt großer Dank für die Bereitstellung der finanziellen Mittel zur Anschaffung der Geräte.

Lebenslauf

Am 3. Februar 1947 wurde ich als 2. Kind des Oberkonsistorialrates Heinz Kirchner und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Schonlau, in Berlin geboren. Dort besuchte ich auch von 1953 bis 1959 die Volksschule und anschließend das Gymnasium. Im Frühjahr 1966 legte ich die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1966 begann ich das Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, wo ich im Frühjahr 1967 die naturwissenschaftliche und im Sommer 1968 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Auch das klinische Studium absolvierte ich an der Freien Universität Berlin. Am 9. August 1972 habe ich das medizinische Staatsexamen an der Freien Universität Berlin bestanden.

